

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

Vergleichende Untersuchungen
zur Lokaltherapie drittgradiger Verbrennungen
im Tierexperiment

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Helmut Geldmacher

aus Duisburg

Marburg 1967

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Chirurgischen Universitäts-Klinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. med. M. Schwaiger

Vergleichende Untersuchungen
zur Lokaltherapie drittgradiger Verbrennungen
im Tierexperiment

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Helmut Geldmacher

aus Duisburg

Marburg 1967

Kleinoffsetdruck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg a.d.Lahn
am 17. Mai 1967
gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan:	Prof.Dr.med.Dr.med.dent. H. Heuser
Referent:	Doz.Dr.med. V. Schlosser
Correferent:	Prof.Dr.med. M. Schwaiger

INHALTSVERZEICHNIS :

A	Allgemeiner Teil	Seite
	I. Einleitung und Problemstellung	1
	II. Methodik zur Herstellung standardisierter Verbrennungen	8
	III. Haltung der Tiere nach der Verbrennung	14
	IV. Beschreibung der Beregnungsanlage	16
	V. Verhalten der Tiere in der Beregnungsanlage	20
B	Spezieller Teil	
	I. Lokalthherapie mit Sulfonamid-Gel	21
	1. Verlauf	21
	2. Ergebnisse	25
	a. Überlebenszeit	25
	b. Verkleinerung des Verbrennungsdefektes	26
	3. Nebenergebnisse	27
	II. Fermentative Nekrolyse	30
	1. Verlauf	30
	2. Ergebnisse	34
	a. Überlebenszeit	34
	b. Größenveränderungen der Verbrennungsdefekte	35
	3. Durchschnittliche Tagestrinkmengen	37
	4. Kontrollserien	38
	a. Proteolytikum	38
	b. Pilca	39
	III. Berieselung mit RINGER-Lösung	39
	1. Verlauf	39
	2. Überlebenszeit	40
	3. Nebenergebnisse	41
	a. Trinkwasserverbrauch	41
	b. Elektrolyte	42
	c. Histologie	44

	Seite
IV. Berieselung mit Leitungswasser	45
1. Verlauf	45
2. Überlebenszeit	46
3. Nebenergebnisse	47
a. Trinkwassertagesbedarf	47
b. Histologie	48
V. Berieselung mit Leitungswasser mit antibiotischer Infektions- prophylaxe	49
1. Verlauf	49
2. Überlebenszeit	51
3. Nebenergebnisse	52
a. Trinkmengen	52
b. Histologische Befunde	53
C. Diskussion mit Schlußfolgerung	55
D. Zusammenfassung	76
E. Literaturverzeichnis	79

A. Allgemeiner Teil .

EINLEITUNG und PROBLEMSTELLUNG :

Die Vielfalt der in der heutigen Literatur angegebenen und in unterschiedlichem Maße in der Praxis verwandten Methoden zur Therapie von Verbrennungen einerseits sowie die Ausmaße und Zahlen von Verbrennungen in einer Zeit der steigenden Energieproduktion und der unweit größeren Dimensionen eventueller kriegesischer Auseinandersetzungen andererseits rücken die Versuche nach einer, diesen Akzenten entsprechenden, neuen Form der Verbrennungstherapie in den Vordergrund. Die hohe Komplikationsrate größerer thermischer Schäden beim Menschen und die ganz erheblichen ärztlichen und pflegerischen Maßnahmen in der posttraumatischen Heilungsphase stellen besonders bei Massenkatastrophen Faktoren dar, die die Frage nach einer einfacheren aber nicht minder wirksamen Behandlungsform aufkommen lassen.

Das heute allgemein gültige Verfahren, Traumen zunächst einer entsprechend der Art und Form der Verletzung mehr indifferenten Allgemeinbehandlung zuzuführen und sich erst danach dem speziellen Lokalbefund zu widmen, ist unantastbar. Eine gezielte Lokalthherapie wird ad absurdum geführt, wenn sich der Patient in einem kompensierten oder gar dekompenzierten Schockzustand befindet (ALLGÖWER).

Es sei hier kurz auf die allgemeine Schock-Therapie Schwerverbrannter eingegangen: Das von EVANS u.a. aufgestellte Behandlungsschema zur Volumenauffüllung nach der Regel von WALLACE in Abhängigkeit von der geschätzten verbrannten Körperoberfläche in Prozent und vom Patienten-

gewicht in kg hat heute mittlerweile Allgemeingültigkeit, wengleich auch hier vor der Gefahr der Überschätzung der Ausdehnung und der Unterschätzung der Tiefe einer Verbrennung gewarnt wird (ALLGÖWER, SEVITT, JACKSON); eine zu starre, unkritische Haltung an dieses Behandlungsschema birgt die Gefahr der Hypervolaemie oder der anisotonischen oder anisoionischen Infusion mit sich, und zwar besonders im Hinblick auf die Entwicklung eines Hirnödems oder eines Nierenglaukoms bei möglicherweise in direkter Traumafolge vorgeschädigter Crush-Niere .

Aus diesem Grunde wird heute vielerorts eine bezüglich der zuzuführenden Volumenmenge mehr dynamische Therapie gefordert in Abhängigkeit der mittels eines Dauerkatheters zu messenden stündlichen Urinproduktion, die bei Erwachsenen 50 ml (ALLGÖWER u.a., KOPF) und bei Kindern 20 ml (EVANS, REISS u.a., BATCHELOR) nicht unterschreiten darf. Neuere Untersuchungen (COLEBROOK, FRANKE u. KOCH, KOCH) stellen zudem die alleinige intravenöse Flüssigkeitssubstitution infrage zugunsten einer kombinierten intravenös-peroralen Zufuhr.

Die Skala der lokalen Therapieformen ist außerordentlich breit. Das Ziel der Lokaltherapie in der ersten Phase der Verbrennung ist auf eine schonende, unterschiedlich rasche Nekrosenbeseitigung gerichtet unter analgetischer und teils allgemein-, teils lokalantibiotischer Behandlung. Hieran schließt sich die zweite Phase der Lokaltherapie in Form einer komplikationsarmen, möglichst physiologischen und den kosmetischen Erwartungen entsprechenden Transplantation an. Die zeitliche Grenze dieser beiden Behandlungsgruppen liegt bei konservativer Therapie der ersten Phase

je nach Ausdehnung des Hautdefektes etwa bei 2 1/2 bis 3 Wochen.

Man bedient sich seit geraumer Zeit der den Oberflächendefekt porös-elastisch abdeckenden, analgetisch und bakterio-statisch wirksamen, kühlenden, die Körperregion nicht fixierenden, rasch trocknenden und leicht applizierbaren sulfonamidhaltigen Gele (BENTHIEN, KRAWIETZ, KOCH, HERRMANN, JIRZIK, MANN, MUSSGUG, REHN, SCHRÖDER); ein solches Präparat wurde in der folgenden Arbeit angewendet⁺⁾ .

Es ist das Ziel einiger Behandlungsmaßnahmen, jene erste Phase aktiv zu verkürzen mit dem Vorteil der geringeren lokalen und allgemeinen Komplikationsrate, der rascheren Wundheilung und der Erleichterung pflegerischer Maßnahmen. Eine allzu schnell auf das auslösende Verbrennungstrauma folgende Nekrosenbeseitigung bedeutet jedoch für einen vorgeschädigten Organismus ein erneutes und den Allgemeinzustand reduzierendes "therapeutisches" Trauma.

Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten, Nekrosen aktiv zu beseitigen, nämlich die raschere, jedoch aufwendigere und stärker traumatisierende, rein operative Nekrosektomie und die etwas länger dauernde und somit eventuell etwas komplizierende, jedoch den Allgemeinzustand des Patienten nur minimal beeinträchtigende, fermentative Nekrolyse. Der Wirkungsmechanismus dieser zweiten Therapieform besteht in der abbauenden Wirksamkeit von fibrinolytika- und desoxyribonukleasehaltigen Medikamenten unterschiedlicher Applizierbarkeit; sie dauern aufgrund der in ihnen enthaltenen Enzymkombinationen lediglich denaturierte, nur in

⁺⁾ Aristamid-Gel, 5 %, 6-(Sulfanilamido)-2,4-dimethylpyrimidin. Firma Nordmark GmbH Hamburg

nekrotischen Zellen enthaltene Eiweißkomplexe ab und sind somit nicht nur zur rascheren Beseitigung oberflächlicher Hautnekrosen (Verbrennungen, Ulcera crurorum) sondern auch in Form von Injektionslösungen - beispielsweise zur Verflüssigung von Abscesshöhlen - anwendbar. Ein solches, auf einer fetthaltigen Salbengrundlage basierendes Enzympräparat wurde als Nekrolytikum in dieser Arbeit verwendet⁺⁾ .

Die sulfonamidhaltigen Gele scheinen eine raschere Demarkation des nekrotischen Materials nicht herbeizuführen, sie wirken mehr symptomatisch bezüglich der lokalen Infektionsgefahr und der Schmerzhaftigkeit, eine kausaltherapeutische Komponente ist jedoch kaum festzustellen, zudem scheinen sie nach völliger Abstoßung der Nekrose keinen direkt stimulierenden Einfluß auf eine raschere Wundheilung zu besitzen.

Die selektiv wirksamen Proteolytika dauern in Form entsprechender Enzymkombinationen denaturierte Eiweißkomplexe ab, und zwar sowohl nekrotisches Material als auch im Wundgebiet entstandenes und für die Wundkontraktion notwendiges Fibrin. Die Wirksamkeit posttraumatisch entstehender Fibrinnetze macht sich je nach Lokalisation eines Oberflächendefektes und der speziellen Strukturierung geschädigter Hautareale in unterschiedlichem Maße bemerkbar; sie spielt z.B. bei Schädigungen der Haut der menschlichen Hohlhand infolge der relativ starren Fixierung der epidermalen Anteile am subkutanen Bindegewebe

⁺⁾ Fibrolan-Salbe: pro Tube 10 E Fibrinolysin bovin, 6666 E Desoxyribonuklease bovin, gereinigt, 0,04 mg Thimerosal in Spezialvaseline. Parker-Davis, München.

eine untergeordnete Rolle, deutlicher wird ihr Einfluß jedoch in Gestalt des Kontraktionsvermögens bei Hautwunden am Handrücken. Noch wesentlich elastischer ist die Nagetierhaut auf ihrer Unterlage fixiert; vermittels des im ausgedehnten Wundgebiet entstandenen Fibrinnetzes kommt es beispielsweise im Rattenexperiment zu einer beträchtlichen Wundverkleinerung geschädigter Hautareale durch Zug des sich kontrahierenden Fibrins an den auf der subcutanen Unterlage gut verschieblichen Wundrändern. (s. Abb. 6 e), sodaß hierbei schließlich strichförmige Narben resultieren (BAILEY). Ein enzymatischer Abbau des posttraumatisch entstandenen Fibrins hat somit auf die Defektheilung je nach histologischer Strukturierung der geschädigten Haut einen unterschiedlichen Einfluß. Heilungsprozesse der menschlichen Haut werden durch die lokale Fibrinolyse sicherlich nur unwesentlich negativ beeinflußt, dies wird durch die recht guten Ergebnisse nekrolytisch wirksamer Pharmaka in der täglichen Praxis untermauert (ALLGÖWER, BÜCKLE de la CAMP, BEAU, FEYE, FISCHER, KOSLOWSKY, KOSLOWSKY u.a., GREUER, ULBRICH, ZIFFREN). Die Anwendung gleicher Medikamente im Nagetierexperiment beseitigt jedoch den ganz erheblichen Anteil der defektverkleinernden Komponente des Fibrins, eine raschere Wundheilung nach Beseitigung der Nekrolyse ist nicht nur nicht zu erwarten, es kommt vielmehr noch zu einer, den Heilungsprozess komplizierenden Wunddehiszenz, die je nach ursprünglicher Ausdehnung des gesetzten Defektes mitunter tödlich wirken kann (KOCH).

Unabhängig davon scheinen Fibrinolytika ebenso wie die sulfonamidhaltigen Gele keinen direkten Einfluß auf eine

raschere Zellregeneration im gesäubert daliegenden Wundgebiet zu besitzen.

Auf der Suche nach einer neuen, den anfangs erwähnten Akzenten entsprechenden, schonenden, analgetisch und eventuell auch allgemeintherapeutisch sowie thermostatisch wirksamen, die Nekrosendemarkation beschleunigenden und die Zellregeneration fördernden Behandlungsform bot sich die Hydrotherapie an. In der seit 1952 verfolgten Literatur sind immer wieder Hinweise zur Lokalbehandlung von Verbrennungen mit Wasser zu finden (BARTLETT, BROMBERG, COLSON, COLSON u.a., GEROW, GOSSET u.a., KOCH, KRAWIETZ, MOYER, STEPHENSON jr. u.a., ULBRICH u.a.). Möglicherweise war die Verhinderung der großzügigen Anwendung der Hydrotherapie durch technische Probleme bedingt, denn eine gezielt wirksame Berieselung muß in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften sowie in ihrer Anwendungsform permanent wirksam, variabel und allgemeinschonend sein. Ihre Wirksamkeit ist polyvalent; einerseits weicht die Nekrose unter dem ständigen Kontakt mit dem Sprühregen auf und gibt der Schrumpfungstendenz des Wundgebietes viel eher nach, zum anderen wird das eiweißreiche und für Bakterien ein ideales Nährmedium darstellende Wundexsudat am Entstehungsort sofort abgespült. Eine lokale, aktive Infektionsprophylaxe kann durch Zugabe wasserlöslicher bakteriostatisch oder bakteriozid wirksamer Substanzen zur Beregnungsflüssigkeit erreicht werden. Ein weiterer Vorteil besteht in der Temperaturwahl der Beregnungsflüssigkeit; durch Resorption der Nekrosen

und durch dabei freiwerdende toxische Eiweißsubstanzen, durch eine Infektion oder durch cerebrale Schädigungen bedingte Hyperthermien lassen sich durch entsprechend niedrige Temperaturen der Berregnungsflüssigkeit wirksam beeinflussen (BÜRKLE de la CAMP, OFEIGSON, FRANK).

Neben der rascheren Nekrosendemarkation hätte eine mit Elektrolytzusätzen versehene Hydrotherapie auch einen zellregenerationsstimulierenden Einfluß insofern, als man durch Beregnung mit physiologischen Elektrolytkonzentrationen den im Wundgebiet unbedeckt daliegenden, nicht nekrobiotischen Zellen ihr vom Blut normalerweise bestimmtes Elektrolyt-Milieu durch exogene Zufuhr erhalten könnte.

Eine geradezu ideale Therapieform würde die Berieselungsmethode bei Massenkatastrophen darstellen, weil viele verbrannte Patienten ohne besonderen Pflegeaufwand gleichzeitig therapiert werden könnten. Schließlich sei noch ein weiteres Anwendungsgebiet genannt, das neuerdings in die Literatur Eingang gefunden hat (BROMBERG); gemeint sind Dauerberieselungen bei Ätzverletzungen der Haut durch Säuren oder Basen.

Somit könnte die Hydrotherapie sowohl wesentliche Grundzüge der Allgemeinbehandlung im Sinne einer Körpertemperaturregelung, einer Analgesie und einer Infektionsprophylaxe erfüllen als auch lokaltherapeutisch - und im Gegensatz zu den beiden anderen erwähnten Therapieformen - die Phase der Nekrosenablösung und die der Zellregeneration günstig beeinflussen.

II. METHODIK ZUR HERSTELLUNG STANDARTISIERTER VERBRENNUNGEN:

Um bei Ratten 10 % der Körperoberfläche mit einem heißen Metallstempel zu verbrennen, bedarf es einer Formel, die eine Aussage macht zwischen der Körperoberfläche und spezifischen physikalischen und physiologischen Größen des betreffenden Tieres. Nach BAILEY befindet sich das Fell einer gesunden Ratte in einem Zustand der "Runzelung". Er konnte experimentell nachweisen, daß bis zu 20 % der Felloberfläche einer Ratte entfernt werden können ohne daß eine wesentliche Narbenbildung auftritt, da sich der Hautdefekt vorwiegend durch "Entrunzelung" und nicht durch Hautregeneration schließt. Es kommt jedoch bei der Verbrennung auf absolute 10 % der Körperoberfläche an, d.h. es wurden 10 % der sich im Kontraktionszustand befindlichen Felloberfläche verbrannt, indem die Stempelgröße lediglich der Körperoberfläche und nicht der entspannten Felloberfläche angepaßt wurde.

Bei der Flächenermittlung wurde die von BENEDICT 1934 erschienene Arbeit "Die Oberflächenbestimmung verschiedener Tiergattungen" zugrunde gelegt. BENEDICT beschäftigt sich mit der von RUBNER angegebenen Relation von Oberfläche und Gewicht und zwar in Form der VIERRODT'schen Formel $S = K \text{ mal } w^{2/3}$, d.h. die Körperoberfläche ist eine Funktion der $2/3$ -Potenz des Gewichtes. Je nach Tiergattung hat BENEDICT in Übereinstimmung mit RUBNER, HILL, LEE, die Grundumsatzbestimmungen vornahmen, verschiedene Konstanten ermittelt, die als Faktor K in der VIERRODT'schen Formel berücksichtigt werden müssen. BENEDICT gibt für Ratten die Konstante mit 9,1 an, nicht ohne sich vorher

kritisch mit den Autoren DIACK und GELINEO auseinander-
gesetzt zu haben, die für normale Ratten die Konstanten
7,47 bzw. 11,56 fordern.

Somit kommt man für normale Ratten ohne pathologische
Fettansammlungen zur Formel

$$F = 9,1 \text{ mal } \sqrt[3]{g^2}.$$

Da es technisch außerordentlich schwierig ist, Stempel
zu konstruieren, deren Fläche gemäß stark differierender
Gewichte zu verändern ist, wurden Ratten mit Gewichten
zwischen 200 und 250 g verwendet.

Die Oberfläche einer 200 g schweren Ratte beträgt
331,5 cm², die eines 250 g schweren Tieres 361,0 cm².

Die entsprechenden Stempelgrößen würden somit zwischen
31,15 und 36,10 cm² variiert haben. Da die Mehrzahl der
Tiere mit ihrem Gewicht eher an 200 g als an 250 g lag,
wurde bei allen Ratten eine Stempelgröße von 31,10 cm²
verwendet. Die beste Stempelform wäre aus physikalischen
Gründen ein Kreis gewesen, dessen Durchmesser dann
6,78 cm hätte betragen müssen, für den Rattenrücken eine
ungeeignete Form. Es wurde daher nach Gipsabdruck
ein ellipsenförmiges Brenneisen hergestellt. Die Berech-
nungen zweier Ellipsen lagen vor, eine mit einer Haupt-
achse von 5,0 cm und einer Nebenachse von 2,0 cm
und eine zweite mit 5,64 bzw. 1,7 cm. Die Ellipse mit
einem Längsdurchmesser von 2 mal 5,64 = 11,28 cm wäre
für den Rattenrücken zu lang gewesen, also wurde ein
Stempel konstruiert mit einer Längsachse von 10 cm und
einer Breite von 4,0 cm, also einer Fläche von 31,15 cm².

Gemäß der Konvexität des Rattenrückens stellte dieser Stempel die entsprechende Negativform dar.

Der Messingstempel wurde einem GaslötKolben vorgesetzt und auf 223° C erhitzt; dieser Wert wurde durch Kontakt des heißen Brenneisens mit Lötzinn 40⁺) ermittelt. Dieses Lötzinn schmilzt und zerläuft sternförmig (FRIEDRICH). Bei konstantem Gasdruck wurde diese Temperatur regelmäßig nach einer Anheizzeit von 50 Sekunden erreicht.

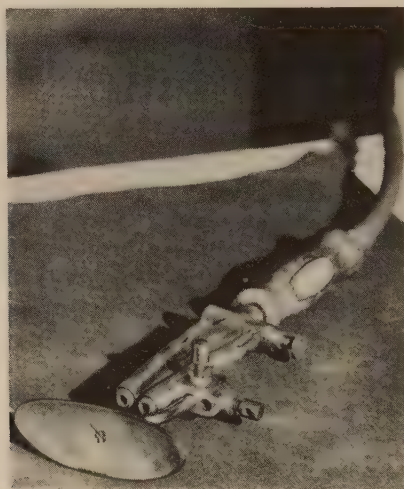


Abb. 1 : GaslötKolben mit vorgesetztem Brennstempel
(Gesamtgewicht 450 g, Brennfläche $31,15 \text{ cm}^2$)

⁺) Lötzinn 40 (LSn 40) enthält 40 % Zinn und als Rest 2,7 % Sb und 0,08 % Fe; es schmilzt bei 223° C (nach DIN 1707)

Bevor die beschriebene Temperatur des Stempels und die Dauer seiner Einwirkung ermittelt waren, wurden Vorversuche mit niedrigeren Temperaturen ausgeführt. Ein 15 Minuten lang in 100°C heißem Wasser erhitzter Stempel wurde 30 Sekunden auf Kontrollratten gebracht. Diese Tiere trugen lediglich erst- bis höchstens zweitgradige kleine Verbrennungsflächen davon. Im Laufe der nächsten 14 Tage zeigten sich an den Brandstellen lediglich etwa 2 cm lange, 3 mm breite, sichelförmige und schnell verheilende Wunden (sh. Abb. 2). Die Ursache hierfür mag in der raschen Abkühlung des Stempels liegen, der nur für den Augenblick des Aufsetzens 100°C heiß war.

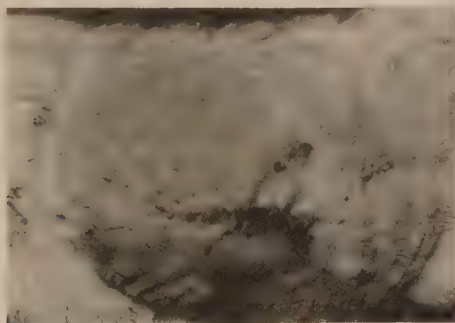


Abb 2 : 14 Tage nach der Verbrennung einer Kontrollratte mit einem 15 Minuten lang in 100°C heißem Wasser erhitzten Brennstempel. Etwa 2 cm lange, 3 mm breite, schnell heilende Brandwunde.

Vor der Verbrennung wurden die Tiere mit Aether pro narcosi eingeschláfert und 30 % größere Flächen als die, die später als Verbrennungsdefekte in Erscheinung treten sollten, enthaart. Die Enthaarung erfolgte mit Pilca R ⁺⁾ . Die Substanz wurde mit einem Spatel messerrückendick aufgetragen und in

⁺⁾ Thioglykol-Präparat der Firma Olivin, Wiesbaden.

das Fell eingerieben; nachdem sich die Haare zu kräuseln begannen, wurde die aus Creme und Haaren bestehende Masse mit einem Spatel entfernt. Die so enthaarte Fläche wurde anschließend mit Aether gereinigt.

Nach dieser Vorbereitung wurde der Stempel - wie oben beschrieben - angeheizt, die Gaszufuhr nach 50 Sekunden gesperrt und der Stempel ohne zusätzlichen Druck mit seinem Gewicht (Stempel und Lötkolben = 450 g) sofort für 5 Sekunden auf die enthaarte Region aufgesetzt. Durch zweimaliges Hin- und Herwippen des Stempels wurden auch die am weitestens cranial und caudal gelegenen Gebiete gleichmäßig verbrannt.

Während der Verbrennung kontrahierte sich die Haut in der Längsrichtung um knapp 2 cm und in der Querrichtung um etwa 1 cm; dem wurde - wie oben beschrieben - Rechnung getragen, indem eine entsprechend größere Stelle enthaart wurde. Somit wurde allerdings auch die Verbrennungsoberfläche größer, was wegen anteilsweise höherer Rattengewichte zu vernachlässigen war.

Zum Nachweis evtl. durch die drittgradige Verbrennung entstandener Organalterationen wurden 5 in einer Ausdehnung von 10 % der Körperoberfläche drittgradig verbrannte Ratten nach dem 5. Tag seziiert und histologisch untersucht. Bei 3 Tieren fanden sich unterschiedlich ausgeprägte Leberzellnekrosen. Ähnliche Ergebnisse wurden bereits von ARTURSON, NORDEN, AHNEFELD, WERDER, VOIGT, JAMES erzielt (s. Abb. 3a+b).

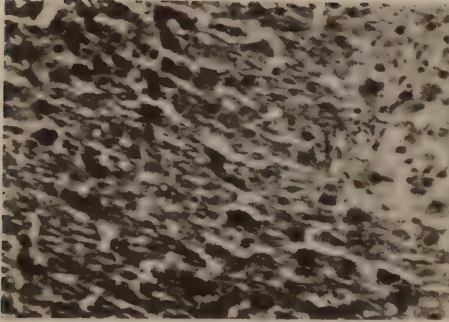


Abb. 3a : **Leberzellnekrosen und -nekrobiosen bei einer Ratte,** die mit einem 223° C heißem Brennstempel 5 Sekunden lang in einer Ausdehnung von 10 % der Körperoberfläche drittgradig verbrannt wurde. Leberzellstränge mit teils intakten, sich normal färbenden und gut abgrenzbaren Kernen, teils eosinophilen nekrobiotischen und teils schlecht anfärbbaren, in Kern- und Zellgrenzen verwaschenen nekrotischen Zellen. (Färbung HE; Vergr. 192-fach).

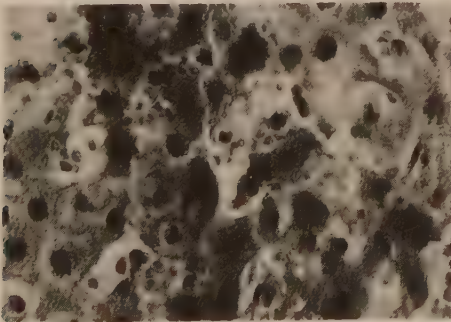


Abb. 3b : **Gleiches Präparat wie Abb. 3a, Vergr. 640-fach.** Links unten intakte Leberzellen, in der Mitte nekrobiotische, eosinophile und rechts oben unscharf begrenzte nekrotische Zellen.

HALTUNG DER TIERE NACH DER VERBRENNUNG!

Der Versuch, die Ratten auf geeigneten Drahtgestellen so zu fixieren, daß sie ihre Verbrennungsflächen weder mit dem Kopf noch mit den Extremitäten erreichen konnten, scheiterte daran, daß die Tiere selbst unter Opferung einer Extremität sich ausnahmslos in kürzester Zeit befreiten und, wenn das verhindert wurde, in wenigen Tagen ad exitum kamen.

Wenn man die Lebensweise von Laborratten beobachtet, wird eindeutig, daß diese Tiere bei fast allen Tätigkeiten und vor allem beim Fressen die Vorderpfoten benutzen. Wie sich später herausstellte, war die Fixation überhaupt nicht nötig, da die Ratten ihre Verbrennungsnekrosen in der ersten Zeit völlig unbeachtet ließen. Der Fixierungsversuch erfolgte auch im Hinblick auf spätere Hydrotherapieversuche, wobei lediglich Teilberegnungen der Verbrennungsdefekte durchgeführt werden sollten, um die vermehrte perorale Flüssigkeitsaufnahme zu verhindern. Technisch hätte eine endgültige Fixierung keine Schwierigkeiten bereitet.

Unter Verzicht auf diese Fixierungsmethode wurden für die Ratten Einzelboxen angefertigt. In die 35 cm hohen, 15 cm breiten und 25 cm tiefen Glasbehälter wurde eine Drahtlauffläche eingesetzt (s. Abb. 4), daß die Exkremente und der Abfraß auf den Käfigboden fallen konnten, wodurch eine Beschmutzung der Tiere verhindert wurde. Die Boxen wurden jeden zweiten Abend mit Desinfektionslösung gereinigt. Mittags und abends wurden die Tiere mit einer gepreßten Spezialtrockenmasse gefüttert. Um einen Überblick über den täglichen Flüssigkeitsbedarf zu erhalten, bekam jedes Tier allabendlich eine Trinkflasche mit 100 ml Wasser, 24 Stunden

später wurden die Wasserreste gemessen und die Flüssigkeitsmenge erneuert. Sämtliche Tiere wurden auf diese Weise gefüttert und gepflegt.



Abb. 4 : 35 cm hoher, 15 cm breiter und 25 cm tiefer Glasbehälter mit eingesetzter Lauffläche.

Diese so wie die später beschriebenen Versuche wurden unter gleichmäßigen klimatischen Bedingungen in der gleichen Jahreszeit sowie in annähernd konstant temperierten Räumen ausgeführt.

Weitere Einzelheiten über die jeweiligen Therapieformen der einzelnen Serien sind in den dafür vorgesehenen speziellen Kapiteln ausführlich beschrieben.

BESCHREIBUNG DER BERECHNUNGSANLAGE :

Wie weiter oben ausgeführt, war eine Lokalberieselung der Verbrennungsdefekte allein bei Ratten unmöglich. Für die Fragestellung dieser Arbeit mußte also eine Ganzkörperberieselung mit all ihren Nachteilen in Kauf genommen werden.

Folgende Faktoren waren für eine Berieselungsanlage unbedingt zu erfüllen:

1. Es mußten ausreichend große, korrosionsfeste Wasserreservoirs zur Verfügung stehen.
2. Die Behälter mußten eine pro Flüssigkeitsmenge konstante Zugabe von Salzen und anderen wasserlöslichen Substanzen ermöglichen.
3. Das Zuleitungssystem hatte wegen gleichbleibender Flüssigkeitszufuhr pro Zeiteinheit und wegen der Verkleinerung des Zuflußdurchmessers von 1,25 cm auf vier je 0,3 mm messende Düsen - also auf 10 % des ursprünglichen Zuflusses - unter Druck zu stehen.
4. Die Beregnungsflüssigkeit mußte auf einer gleichbleibenden, sich selbst regelnden und die Körpertemperatur der Ratten nicht beeinträchtigenden Temperatur gehalten werden.
5. Die Ratten mußten ständig einem feinen Beregnungsnebel ausgesetzt sein.
6. Es durfte kein nennenswerter Luftzug entstehen, um die Versuchstiere nicht auszukühlen, ebenso mußte die Raumtemperatur konstant gehalten werden.
7. Es mußte für eine gleichmäßige, ausreichende und geschützte Zufuhr von Trinkwasser und Futtermasse gesorgt werden.
8. Die Futterstellen mußten so gut wie möglich abgedeckt sein, ohne daß den Tieren die Möglichkeit hierdurch gegeben wurde, sich der Dauerberegnung zu entziehen.

9. Die Tiere mußten in Einzelboxen untergebracht sein.
10. Jedes Tier mußte sich ausreichend bewegen können.
11. Die Ratten durften sich durch Aufrichten nicht der Beregnung ihres Rückens entziehen.
12. Die Exkremente der Tiere sowie der Abfraß mußten durch die zugeführte Beregnungsflüssigkeit weggespült werden.
13. Die Boxen mußten leicht zugänglich sein.

Aufgrund dieser Forderungen wurde folgende Anlage konstruiert^{+) (Abb. 5a)}

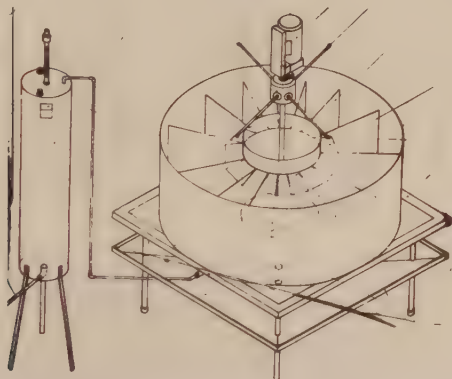


Abb 5a: Beregnungsanlage. Links Durchlauferhitzer mit Kontaktthermometer, rechts Tierboxen mit Rotationsprengler und Abflußbrett.

Eine elektrisch betriebene Zahnradpumpe saugt die Flüssigkeit aus zwei korrosionsfesten und für wasserlösliche Zusätze gut zugänglichen Tanks und preßt die Lösung in einen Durchlauferhitzer, der mit zwei Heizstäben, einem verstellbaren Kontaktthermometer und einem Druckfühler versehen ist. Dieser schaltet bei nachlassendem Druck im Berregnungssystem oder bei versehentlich leer-gelaufenen Tanks die Heizung aus.

^{+) Ausführung der Anlage durch Fa. Modellbau Müller & Co, Siegburg.}

Von hier aus wird die auf $36,0^{\circ} + 2^{\circ}$ C erhitzte Flüssigkeit in die eigentliche Beregnungsanlage gepumpt. Diese besteht aus zwei je 32 cm hohen Kränzen unterschiedlichen Durchmessers, der zwischen ihnen gebildete Raum mißt radiär 34 cm. Durch vierzehn 12 cm hohe, radiär gestellte Glasscheiben entstehen 15 34 cm lange, 12 cm hohe, an ihrer Innenseite 6,7 cm und an ihrer Außenseite 20,1 cm breite Einzelboxen (s. Abb. 5b)

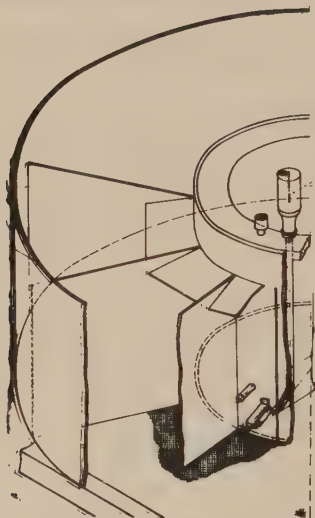


Abb. 5b : Blick in eine Tierbox der Beregnungsanlage mit Trink- und Futterstelle an der Stirnwand.

An der Innenseite jeder Box befinden sich ein Trinkwasser-nippel und ein Futterzylinder. Im Futterzylinder wird gepreßtes Trockenfutter mit einem Federstempel je nach Abfraß nachgeschoben (s. Abb. 5c). Diese Futterstelle wird durch ein 5 cm breites Dach vor der direkten Berieselung geschützt.

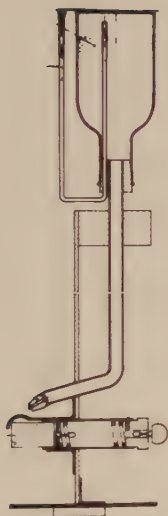


Abb. 5c : Automatische Futter- und Trinkversorgung.

Im Mittelteil der Anlage steht ein 62 cm hohes Rohr, dem oben ein elektrisch betriebener Rotationssprengler mit vier 33 cm langen Armen aufsitzt. Dieses Rohr hat über druck- und temperaturfeste Leitungen Anschluß zum Duchlauferhitze^r. Das Ende eines jeden Armes ist senkrecht nach unten geneigt und mit einer verstellbaren Spezialdüse versehen. Der Düsendurchmesser beträgt 0,3 mm und ist von 2 Backen derart eingengt, daß das Beregnungsbild jeder Düse ellipsenförmig ist. Der Sprengler führt eine Rotation in 5 Sekunden aus, der minütliche Wasserverbrauch beläuft sich auf 1,2 bis 1,3 l. Bedingt durch den hohen Druck im Pumpsystem, durch die Rotation und durch die fächerförmige Einstellung der Düsen wird eine konstante, feinste Beregnung des gesamten Käfigraumes garantiert.

Die Lauffläche für die Ratten besteht aus verlötetem Maschen- draht, sodaß die Exkremente und der Abfraß ständig auf eine darunterbefindliche Platte mit zentralem Abfluß abgespült werden.

V. VERHALTEN DER TIERE IN DER BERECHNUNGSANLAGE:

Alle Boxen wurden 5 Tage vor Versuchsbeginn mit den hierfür vorgesehenen Ratten bestückt, damit die Tiere sich an ihre neue Umgebung, an die Fütterungsanlage sowie an die Drahtboxen gewöhnen konnten. In 12 der 15 Boxen kamen je eine verbrannte Ratte, in die restlichen 3 Boxen je 2 unverbrannte Kontrolltiere. Die Ratten fanden sich in der Anlage sehr schnell zurecht, beim Trinken traten keine Schwierigkeiten auf. Die Tagestrinkmengen wurden allabendlich ermittelt. Die Patronen für die Futteranlage wurden zweimal täglich ergänzt, da das gepreßte, hygroskopisch wirkende Futter bei der hohen Flüssigkeitssättigung in der Anlage nach etwa 15 Stunden aufquoll und dadurch unbrauchbar wurde.

Die verbrannten Ratten ignorierten auch bei diesen Versuchen ihre Nekroseplatten völlig.

Während der Berieselung zeigten die Tiere eine dauernde Bewegungsunruhe und versuchten sich ständig zu trocknen und zu reinigen. Die typische Ruhehaltung der Ratten, mit hochgezogenem Rücken und mit auf den Vorderläufen liegendem Kopf zu verharren, wurde hierbei nicht beobachtet. Dies gilt sowohl für die verbrannten als auch für die nicht verbrannten Kontrolltiere aller Berieselungsserien.

B Spezieller Teil.

I LOKALTHERAPIE MIT SULFONAMID-GEL +)

1. Verlauf:

15 Ratten wurden - wie oben beschrieben - verbrannt und täglich mit Sulfonamid-Gel bestrichen.

	n	zur Gesamtserie%	MW (Tage)	s
1. Randrötung	9	= 60,0	5,6	+ 1,50
2. Berührungsempfindl.	5	= 33,3	6,8	+ 0,84
3. Starke Randbetonung	9	= 60,0	7,4	+ 0,73
4. Diffuse Scheckung der Nekrosen	7	= 46,6	8,0	+ 2,50
5. Erste Randwulbung	10	= 66,7	11,5	+ 0,53
6. Zeichen erster Abhebung	15	= 100,0	12,4	+ 1,10
7. Zahnspuren am Rand	5	= 33,3	14,6	+ 0,28
8. Ablösung von 40 bis 60 % d. Nekrosen	15	= 100,0	14,9	+ 2,10
9. Ablösung von 80 % d. Nekrosen	9	= 60,0	17,2	+ 2,20
10. Völlige Lösung d.N.	9	= 60,0	19,9	+ 2,30
11. Beginnende Defektverkleinerung	11	= 73,3	20,0	+ 2,40
12. Narbenbildung	6	= 40,0	20,3	+ 1,70

Tabelle 1 : Typische Änderungen des Verbrennungsdefektes in der Nachverbrennungsphase, chronologisch geordnet. n = Anzahl der Tiere, MW = Mittelwert nach Tagen, s = Standardabweichung. Jede Standardabweichung wurde nach der Formel $s = \frac{\sqrt{(X-M)^2}}{n-1}$ berechnet. Es bedeuten hier-

bei X = Meßzahl, M = Mittelwert, n = Anzahl der Messungen (nach MITTENECKER).

Nach durchschnittlich 5 Tagen kam es zur ersten reaktiven Veränderung im Wundgebiet, und zwar in Form einer feinen peripheren Rötung an der Grenze zwischen gesundem und nekrobiotischem Gewebe. Die anfangs bestehende und durch die dicke, derbe Nekrosenplatte bedingte

+) Aristamid-Gel: 5 % 6-(Sulfanilamido)-2,4-dimethylpyrimidin der Fa. Nordmark GMBH Hamburg.

völlige Anaesthesie schwand nach durchschnittlich 6,8 Tagen (die Tiere reagierten jetzt mit Zuck- und Fluchtbewegungen auf sanftes Bestreichen ihrer nun schon teilweise resorbierten Nekrose). Nach etwa 7,4 Tagen hatte sich in den nekrobiotischen Zonen eine intensiv entzündliche, stark schmerzhaft Rötung ausgebildet, die sich als Vorbote einer nach durchschnittlich 8 Tagen auftretenden, scheckig durch die weiter verdünnte Nekrose schimmernden Rötung des **ganzen** Wundgrundes darstellte (s. Abb. 6a). Nach etwa 11,5 Tagen begann sich die mittlerweile peripher papierdünne Nekrose lokal und am Rand ständig fortschreitend zu wellen. Nach durchschnittlich 12,4 Tagen konnte wiederum peripher die erste, allerdings noch streng lokalisierte Abhebung von Nekrosepartien beobachtet werden.

Abb. 6a-e : In einer Ausdehnung von 10 % der Körperoberfläche drittgradig verbrannte und mit **Sulfonamid-Gel behandelte Ratten**.

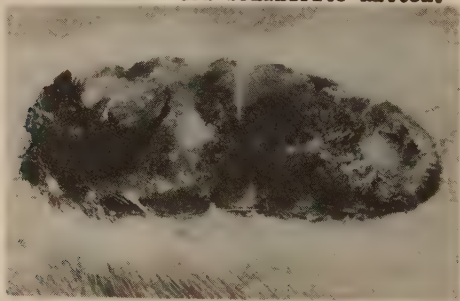


Abb. 6a: 7 Tage nach der Verbrennung (noch feste Nekrosenplatte).



Abb. 6b: 14 Tage nach der Verbrennung (Nekrose größtenteils abgestoßen).

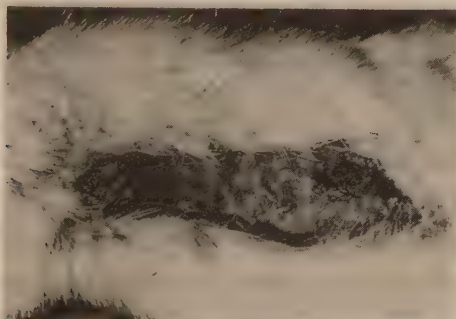


Abb. 6c: 21 Tage nach der Verbrennung (bereits in Schrumpfung befindlicher Verbrennungsdefekt)

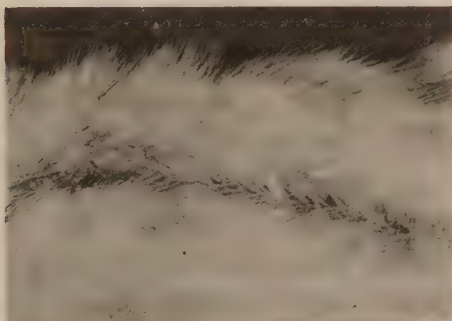


Abb. 6d: 35 Tage nach der Verbrennung (fast verheilte strichförmige Narbe)

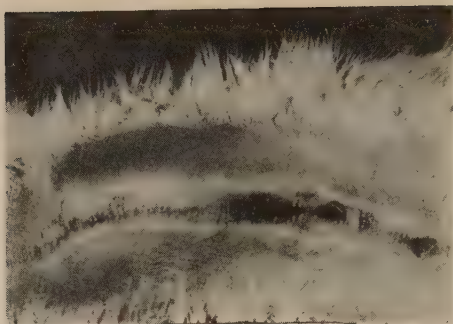


Abb. 6e : Nach Entfernung der Haare erkennt man die strichförmige Narbe besonders deutlich. (35. Tag).

Nach insgesamt 14,6 Tagen waren Zahnsuren am abgelösten Nekrosenrand festzustellen, ohne daß Blutungen oder Wundschäden zu beobachten gewesen wären. Wie das Verhalten der Tiere zeigte, war diese Phase nicht etwa durch eine besondere, auf Wundschmerzen zurückzuführende Unruhe gekennzeichnet, vielmehr schienen die Tiere die sich abhebende Nekrose als lästigen Fremdkörper zu empfinden und machten daher Anstalten, sich seiner zu entledigen. Der Resorptionsprozess ging mit immer großflächiger werdenden Ablösungen einher, sodaß sich 40 bis 60 % des den Defekt bedeckenden nekrotischen Materials nach durchschnittlich 14,9 (s. Abb. 6b), 80 % nach etwa 17,2 Tagen gelöst hatten. Nach durchschnittlich 19,9 Tagen lag der gesamte, mit frischen Granulationen bedeckte Wundgrund frei.

Infolge der Hand in Hand gehenden partiellen Nekrosenlösung und lokalen Schrumpfung des dadurch freigewordenen Defektes kam nach insgesamt 20,0 Tagen eine zunächst zaghaft beginnende, später aber rasch fortschreitende Schrumpfung des Hautdefektes zur Beobachtung (s. Abb.6c). Nur 0,3 Tage später, also durchschnittlich nach 20,3 Tagen, setzte die Narbenbildung ein, wobei sich aus einer anfangs ovalären Narbenplatte durch Entspannung des sich im Kontraktionszustand befindlichen Rattenfelles nach etwa 32 Tagen eine 5 bis 6 cm lange, strichförmige Narbe gebildet hatte (s. Abb. 6d).

Die erste Reaktion am Verbrennungsdefekt trat also durchschnittlich nach 5,5 Tagen auf, der Beginn der Nekrosenablösung wurde nach 12,4 und eine Ablösung von 80 % nach etwa 17,2 Tagen beobachtet. Schließlich gingen die völlige Ablösung der Nekrose, die Verkleinerung des nunmehr ungeschützt daliegenden Wundgrundes und die beginnende Narbenbildung fast parallel, und zwar durchschnittlich um den 20.Tag herum, einher.

2. Ergebnisse :

a) Überlebenszeit (s. Abb. 16 und 17).

Die Sulfonamidgelserie wurde nach 35 Tagen abgeschlossen, alle Tiere haben diesen Zeitpunkt überlebt.

Um diese Versuchsserie mit den folgenden vergleichen zu können, werden tabellarisch nur die ersten 14 Tage aufgeführt (s. Tab. 2)

Tage	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇	A ₈	A ₉	A ₁₀	A ₁₁	A ₁₂	A ₁₃	A ₁₄	A ₁₅	Überle- bende Tiere %
1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
3.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
4.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
5.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
6.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
7.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
8.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
9.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
10.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
11.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
12.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
13.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
14.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100
Summe	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	14	

Tabelle 2 : Die Überlebenszeit der einzelnen Tiere der Sulfonamidgelserie über einen Beobachtungszeitraum von 14 Tagen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit während der Beobachtungsdauer von 14 Tagen ($s = \pm 0,0$) beträgt also 100 % (s. Abb. 17).

b) Verkleinerung des Verbrennungsdefektes (s. Abb 19) :

Sämtliche Tiere wurden in Narkose in einwöchigen Abständen photographiert. Dies geschah mit stets gleichem Objektiv und in gleicher Lage aus einem Abstand von 50 cm. Hierfür wurde jede Ratte mit ausgebreiteten Extremitäten derart fixiert, daß die Ebene des Verbrennungsdefektes senkrecht zur optischen Achse lag. Um die Größenveränderungen der Defekte exakt erfassen zu können, wurden bei der Projektion aus gleichem Abstand die Längs- und Querachsen der elliptisch konfigurierten Wunden gemessen unter vorheriger Ermittlung der Ursprungsfläche. Nach Bestimmung des Umrechnungsfaktors auf natürliche Größe wurden die so ermittelten Werte auf die natürlichen Verhältnisse zurückgerechnet. Die jeweilige Defektfläche wurde prozentual

der Größe der Stempelfläche angegeben (s. Tab. 3 und 4). Eine gewisse Ungenauigkeit in der Abbildung dreidimensionaler Verhältnisse auf die zweidimensionale Leinwandfläche mußte in Kauf genommen werden, die Feststellung der prozentualen Verkleinerung wurde dadurch jedoch in keiner Weise beeinträchtigt.

Tabelle 3 und 4 sh. Bl. 28 und 29.

3. Nebenergebnisse:

Wegen des bei jeder Verbrennung allgemeintherapeutisch beachtenswerten Flüssigkeitsverlustes wurde allabendlich der Trinkwasserbedarf eines jeden Tieres gemessen.

Die aus der Sulfonamidgel-Serie ermittelte Durchschnittstrinkmenge für 35 Tage beträgt 33,8 ml pro 24 Stunden (s. Abb. 18). Um sich über den Zusammenhang zwischen Heilungsprozess und täglichem Flüssigkeitsbedarf ein Bild machen zu können, wurden die durchschnittlichen Tagestrinkmengen aller 15 Tiere ermittelt und tabellarisch zusammengestellt.

Tabelle 3 :

Nr.	Tag	a ₁	b ₁	a ₀	b ₀	Mathematisch ermit- telte Werte von	Wert der im Wund- gebiet erhaltenen Epithelmasse in %	Natürliche Fläche	Prozentuales Ver- hältnis der De- fektflächen zur Stempelfläche
A ₁	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	19,5	8,5	4,34	1,89	10	10	23,2	75,0
	14.	19,5	6,5	4,34	1,44	30	30	13,8	44,5
	21.	18,5	4,5	4,11	1,00	50	50	6,5	21,0
	28.	11,0	2,00	2,44	0,44	--	--	3,4	11,0
A ₂	33.	--	--	--	--	--	--	--	--
	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	20,0	9,5	4,44	2,15	20	20	23,5	76,0
	14.	19,5	7,0	4,34	1,56	40	40	12,9	41,5
	21.	6,0	4,0	1,33	0,89	--	--	3,7	12,0
A ₃	28.	12,0	2,0	2,67	0,44	--	--	3,7	12,0
	33.	--	--	--	--	--	--	--	--
	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	22,5	8,5	5,00	1,89	--	--	29,7	96,0
	14.	22,0	7,0	5,12	1,56	--	--	23,9	77,0
A ₄	21.	7,5	3,5	1,67	0,78	--	--	4,1	13,2
	28.	12,0	2,0	2,67	0,44	--	--	3,7	12,0
	33.	8,5	1,0	1,89	0,22	--	--	1,3	4,2
	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	24,0	10,0	5,34	2,22	--	--	37,2	120,0
A ₅	14.	21,0	8,0	4,89	1,89	--	--	27,6	89,0
	21.	21,0	6,0	4,89	1,33	--	--	19,5	63,0
	28.	17,0	3,5	3,78	0,77	--	--	9,2	29,7
	33.	16,5	2,5	3,67	0,55	--	--	6,4	20,6
	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
A ₆	7.	22,5	8,5	5,00	1,89	--	--	30,6	99,0
	14.	20,5	8,5	4,55	1,89	--	--	27,0	87,0
	21.	19,5	6,0	4,34	1,33	--	--	18,1	58,5
	28.	17,5	5,0	3,89	1,11	--	--	13,6	44,0
	33.	--	--	--	--	--	--	--	--
A ₇	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	23,0	10,0	5,12	2,22	--	--	35,7	115,0
	14.	21,5	9,0	4,78	2,00	--	--	30,0	97,0
	21.	16,5	6,5	3,67	1,45	--	--	16,6	53,5
	28.	12,0	4,5	2,67	1,00	--	--	8,4	27,0
A ₈	33.	--	--	--	--	--	--	--	--
	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	24,0	10,0	5,34	2,22	--	--	31,4	101,0
	14.	20,5	8,0	4,55	1,78	--	--	25,6	85,0
	21.	--	--	--	--	--	--	--	--
A ₉	28.	--	--	--	--	--	--	--	--
	33.	--	--	--	--	--	--	--	--
	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	23,0	9,0	5,12	2,00	--	--	32,3	104,0
	14.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	31,0	100,0
A ₁₀	21.	15,0	5,0	3,33	1,11	--	--	11,6	37,4
	28.	14,0	5,0	3,11	1,11	--	--	10,8	35,0
	33.	--	--	--	--	--	--	--	--
	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	22,0	9,5	4,89	2,11	--	--	32,8	106,0
A ₁₁	14.	20,5	8,0	4,55	1,78	--	--	25,4	82,0
	21.	18,0	6,0	4,00	1,33	--	--	16,8	54,0
	28.	15,5	3,0	3,45	0,67	--	--	7,2	23,2
	33.	--	--	--	--	--	--	--	--
	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
A ₁₂	7.	20,5	8,5	4,89	1,89	--	--	28,6	92,0
	14.	20,5	8,5	4,89	1,89	--	--	27,0	87,0
	21.	17,0	4,5	3,78	1,00	--	--	11,9	38,4
	28.	10,0	2,5	2,22	0,56	--	--	3,9	12,5
	33.	--	--	--	--	--	--	--	--
A ₁₃	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	23,0	8,0	5,35	1,78	--	--	28,6	92,4
	14.	21,5	8,0	4,78	1,78	--	--	26,7	86,0
	21.	--	--	--	--	--	--	--	--
	28.	--	--	--	--	--	--	--	--
A ₁₄	33.	--	--	--	--	--	--	--	--
	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	23,0	8,0	5,12	1,78	--	--	28,6	92,4
	14.	22,0	6,5	4,89	1,44	--	--	22,2	72,0
	21.	15,5	4,5	3,45	1,00	--	--	10,8	35,0
A ₁₅	28.	--	--	--	--	--	--	--	--
	33.	--	--	--	--	--	--	--	--
	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	22,5	8,5	5,00	1,89	--	--	30,6	98,5
	14.	21,5	7,5	4,78	1,66	--	--	25,0	80,5
	21.	15,0	5,0	3,35	1,11	--	--	11,7	37,8
	28.	--	--	--	--	--	--	--	--
	33.	--	--	--	--	--	--	--	--
	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	--	--	ca 31,0	100,0
	7.	22,5	8,5	5,00	1,89	--	--	29,7	96,0

Tabelle 3 : Zusammenstellung der ermittelten Defektveränderungen. Die durch die Projektion ermittelten Ellipsenachsen (a₁, b₁) wurden in die Originalgröße (a₀, b₀) umgerechnet.

Nr.	T a g					
	1.	7.	14. in %	21.	28.	33.
A ₁	100,0	75,0	44,5	21,0	11,0	--
A ₂	100,0	76,0	41,5	12,0	12,0	--
A ₃	100,0	96,0	77,0	13,0	12,0	4,2
A ₄	100,0	120,0	89,0	63,0	29,7	20,6
A ₅	100,0	99,0	87,0	58,5	44,0	--
A ₆	100,0	115,0	100,0	53,3	27,0	--
A ₇	100,0	120,0	100,0	30,4	--	--
A ₈	100,0	101,0	83,0	--	--	--
A ₉	100,0	104,0	103,0	37,4	35,0	--
A ₁₀	100,0	106,0	82,0	54,0	23,2	--
A ₁₁	100,0	92,0	87,0	38,4	12,5	--
A ₁₂	100,0	92,4	86,0	--	--	--
A ₁₃	100,0	92,4	72,0	35,0	--	--
A ₁₄	100,0	102,0	87,0	42,0	--	--
A ₁₅	100,0	98,5	80,5	37,8	--	--
n	15	15	15	13	9	2
Summe	1500,0	1489,3	1220,0	496,0	206,4	24,8
MW	100,0	99,3	81,3	38,2	23,0	12,4
Fläche in cm ²	31,0	30,8	25,2	11,8	7,1	3,8
s	+	0,0	13,3	17,8	10,7	11,6

Tabelle 4.: Gegenüberstellung prozentualer Defektveränderungen von 15 mit einem Sulfonamid-Gel behandelten Tieren. Am 7. Tag nach der Verbrennung kam es bei 7 von 15 Tieren (= 46,7 %) zu einer geringgradigen Wunddehiszenz, am 14. Tage zeigte nur noch ein Tier eine um 3 % größere Fläche als der Ausgangsdefekt.

Tag	Menge in ml
1.	30,7
2.	26,6
3.	26,8
4.	30,0
5.	32,5
6.	29,9
7.	29,6
8.	34,7
9.	36,4
10.	33,7
11.	32,3
12.	32,3
13.	32,8
14.	36,1
15.	38,6
16.	37,9
17.	41,4
18.	35,9
19.	37,3
20.	38,9
21.	35,5
22.	35,1
23.	34,4
24.	33,3
25.	39,1
26.	34,4
27.	36,1
28.	35,7
29.	34,1
30.	32,1
31.	31,9
32.	33,1
33.	34,6
34.	32,9
35.	32,6

Tabelle 5 : Durchschnittswerte der von 15 Ratten ermittelten Tagestrinkmengen nach Verbrennung bei Sulfonamidgelbehandlung.

II. FERMENTATIVE NEKROLYSE :

1. Verlauf

16 Ratten wurden in der zuvor beschriebenen Weise verbrannt und sofort mit einem Proteolytikum⁺⁾ bestrichen.

5 unverbrannte Kontrolltiere wurden ebenfalls narkotisiert, enthaart und mit der gleichen proteolytischen Salbe bedeckt, wodurch eine eventuell schädigende

^{+)Fibrolan: bovines Fibrinolysin, gereinigte bovine Desoxyribonuclease, Thimerosal in Spezialvaseline (Parke-Davis, München)}

Wirkung der oral aufgenommenen Substanz getestet werden sollte. Diese proteolytische Therapie wurde sowohl bei den verbrannten als auch bei den nicht verbrannten Kontrolltieren täglich wiederholt. 4 der verbrannten Tiere erhielten zusätzlich täglich 200 00 IE Penicillin ^{+) i.m.}

Im Lauf des Versuchs traten folgende Veränderungen des gesetzten Verbrennungsdefektes in zeitlich geordneter Reihenfolge auf:

	n zu lebenden Tiere%	MW Tage	s
1. Partielle Auflockerung	12 = 75,0	1,9	+ 0,25
2. Diffuse Auflockerung	7 = 43,8	2,9	+ 0,4
3. Zahnspuren	3 = 17,8	3,0	+ 0,00
4. Abdauung von 30-40 %	11 = 69,0	3,5	+ 0,69
5. Abdauung von 50-80 %	5 = 35,7	4,4	+ 1,50
6. Foetider Geruch	12 = 85,7	4,6	+ 1,10
7. Abdauung von 90 %	6 = 42,8	4,7	+ 1,80
8. Defektvergrößerung	5 = 41,7	5,2	+ 0,45
9. Völlige Nekrolyse	9 = 90,0	6,4	+ 3,40
10. Grünlich-schmieriger Belag	2 = 22,2	8,0	+ 5,60

Tabelle 6.: Typische Veränderungen des Verbrennungsdefektes bei fibrinolytischer Therapie, chronologisch geordnet.

n = Anzahl der Tiere, MW = Mittelwert nach Tagen, s = Standardabweichung.

^{+) Megacillin-Spritzampullen: Clemizol-Penicillin-G (Grünenthal)}

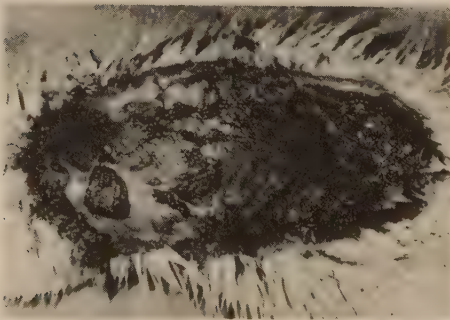
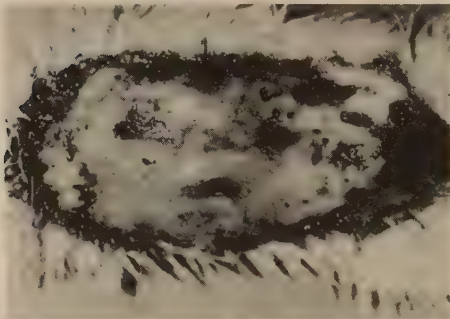
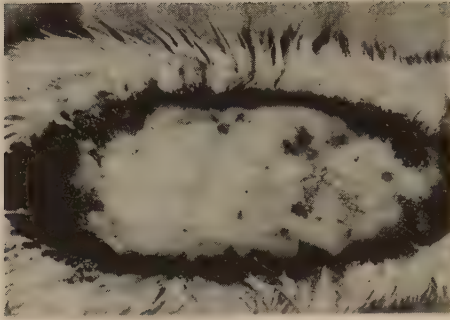


Abbildung 7 a - c : In einer Ausdehnung von 10 % der Körperoberfläche drittgradig verbrannte und mit einem Proteolytikum behandelte Ratte.
Abb. 7a = 1. Tag, Abb 7b = 7. Tag, Abb. 7c = 14. Tag

Während sich die Zeichen der Abdauung in Form einer rötlichen Scheckung und später über eine partielle zur totalen Nekrolyse recht schnell bemerkbar machen (s. Abb. 7a und b), gehen damit auch die makroskopisch feststellbaren Zeichen einer Infektion (Foetor, schmieriger Belag, grünliche Verfärbung) einher. Gleichzeitig wurde eine beachtliche Wunddehiszenz beobachtet (s. Abb. 7c). Infektion und Dehiszenz sind als Ursache dafür anzusehen, daß bereits Ende des 4. Tages das erste Tier ad exitum kam. Dieses sowie die folgenden Tiere gingen unter stets dem gleichen Bilde ein: die Tiere reinigten sich nicht mehr, nahmen kaum noch Nahrung und Flüssigkeit zu sich und lagen apathisch in ihren Käfigen. Etwa 8 Stunden vor dem Tod war der Gang taumelnd, der Rücken überlordosiert, und die Hinterpfoten wurden kaum bewegt. Der Schwanz wurde ähnlich dem Straub'schen Morphinversuch über dem Körper nach vorn gehalten. In den letzten 2 bis 4 Stunden konnte bei fast allen, auf diese Weise verendenden Tieren ein heftiges Zittern an allen Gliedmaßen beobachtet werden, die Ratten wurden dann zusehens apathisch und reagierten auf Berührungen nur noch mit einer trägen Bewegung. Konnten diese Symptome beobachtet werden, so trat im Lauf der nächsten Stunden regelmäßig der Exitus ein. Bei der Sektion von 7 so zugrunde gegangenen Tieren konnte weder makroskopisch noch mikroskopisch (mit Ausnahme der schwer infizierten, dehiszenten Hautdefekte) ein pathologischer Befund festgestellt werden.

2. Ergebnisse

a. Überlebenszeit (s. Abb. 16 und 17) :

Alle verbrannten, nicht antibiotisch behandelten Tiere kamen im Verlauf von 14 Tagen ad exitum (s. Tab. 7), von den 4 zusätzlich mit Penicillin therapierten überlebte lediglich ein Tier (s. Tab. 8). Die proteolytische Therapie wurde in einem Fall nach der völligen Nekrolyse (am 14. Tag) abgeschlossen, worauf eine deutliche Verkleinerung des Hautdefektes einsetzte.

Hinsichtlich der Überlebenszeit dieser beiden Untergruppen ergeben sich daher therapiebedingte Unterschiede. Die Tabellen 7 und 8 geben 14 Tage des Versuches wieder.

1. Gruppe(ohne Infektionsprophylaxe):

Tage	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F ₆	F ₇	F ₈	F ₉	F ₁₀	F ₁₁	F ₁₂	Überle- bende Tiere
1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100,0 %
2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100,0 %
3.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100,0 %
4.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100,0 %
5.		+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	83,5 %
6.		+	+	+	+	+	+	+	+	+			75,0 %
7.		+		+		+	+	+	+	+			58,3 %
8.				+		+	+	+	+	+			50,0 %
9.				+		+	+	+		+			41,6 %
10.						+	+	+		+			33,3 %
11.						+	+	+					25,0 %
12.						+	+	+					25,0 %
13.						+		+					18,2 %
14.						+		+					18,2 %
15.													0,0 %
Summe	4	7	6	9	6	14	12	14	8	16	4	5	

Tabelle 7 : Überlebenszeiten der Tiere, mit einem Proteolytikum ohne Infektionsprophylaxe behandelt. Versuchsserie über einen Beobachtungszeitraum von 15 Tagen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit betrug 8,25 Tage

= 58,9 % (s = + 3,6).

2. Gruppe (mit Infektionsprophylaxe):

Tage	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	Überlebende Tiere
1.	+	+	+	+	100,0 %
2.	+	+	+	+	100,0 %
3.	+	+	+	+	100,0 %
4.	+	+	+	+	100,0 %
5.	+	+	+	+	100,0 %
6.	+		+	+	75,0 %
7.	+		+	+	75,0 %
8.	+		+	+	75,0 %
9.	+			+	50,0 %
10.	+				25,0 %
11.	+				25,0 %
12.	+				25,0 %
13.	+				25,0 %
14.	+				25,0 %
Summe	14	5	8	9	

Tabelle 8 : Überlebenszeiten der Tiere, mit einem Proteolytikum und Antibiotikum behandelt.

Die durchschnittliche Überlebenszeit dieser Gruppe beträgt 9,0 Tage oder bezogen auf 14 Tage = 64,3 % ($s = \pm 3,7$).

b. Größenveränderungen der Verbrennungsdefekte (s. Abb. 19)

Entsprechend den mit einem sulfonamidhaltigen Gel behandelten wurden auch hier die mit einem Proteolytikum behandelten Tiere in einwöchigen Abständen photographiert (s. Tab. 9 u. 10). Wie in den zuvor beschriebenen Versuchen waren die äußeren Voraussetzungen stets gleich, sodaß die Projektion exakte Flächenberechnungen ermöglichte. Um bei den ohnehin geschwächten Tieren dieser Experimentalserie das zusätzliche Trauma einer Narkose (notwendig für die Herstellung exakter Photographien) auszuschließen, wurden 4 Tiere dieser Versuchsserie nicht photographisch kontrolliert.

Tabelle 9 :

Nr.	Tag	a ₁	b ₁	Mathemat. ermittelte Werte von		Wert der im Wundgebiet erhaltenen Epithelinseln in%	Natürliche Fläche	Prozentuales Verhältnis d. Defektflächen zur Stempelfläche
				a ₀	b ₀			
F ₂	1.	22,5	9,00	5,00	2,00	-	ca 31,0	100,0
	2.	-	-	-	-	-	-	-
	7.	26,5	11,5	5,89	2,55	-	47,5	151,8
	14.	-	-	-	-	-	-	-
F ₄	1.	22,5	9,00	5,00	2,00	-	ca 31,0	100,0
	2.	-	-	-	-	-	-	-
	7.	20,5	8,5	4,56	1,89	-	27,1	87,5
	14.	-	-	-	-	-	-	-
F ₆	1.	22,2	9,00	5,00	2,00	-	ca 31,0	100,0
	2.	-	-	-	-	-	-	-
	7.	21,5	8,0	4,67	1,80	-	26,2	85,0
	14.	26,5	10,0	5,89	2,22	-	41,2	132,8
F ₇	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	-	ca 31,0	100,0
	2.	-	-	-	-	-	-	-
	7.	20,0	7,0	4,45	1,56	-	21,7	69,9
	14.	-	-	-	-	-	-	-
F ₈	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	-	ca 31,0	100,0
	2.	-	-	-	-	-	-	-
	7.	19,5	9,0	4,32	2,00	-	27,2	87,8
	14.	25,5	12,5	5,83	2,78	-	49,5	159,8
F ₉	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	-	ca 31,0	100,0
	2.	-	-	-	-	-	-	-
	7.	19,0	9,0	4,22	2,00	-	26,6	85,7
	14.	-	-	-	-	-	-	-
F ₁₀	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	-	ca 31,0	100,0
	2.	-	-	-	-	-	-	-
	7.	19,5	7,5	4,35	1,67	-	22,7	73,0
	14.	-	-	-	-	-	-	-
F ₁₁	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	-	ca 31,0	100,0
	2.	21,5	9,0	4,67	2,00	-	29,3	94,3
	7.	24,4	11,0	5,45	2,45	-	42,0	135,7
	14.	-	-	-	-	-	-	-
F ₁₂	1.	22,5	9,0	5,00	2,00	-	ca 31,0	100,0
	2.	21,0	8,0	4,67	1,78	-	26,1	84,4
	7.	-	-	-	-	-	-	-
	14.	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 9 : Tabellarische Darstellung der ermittelten Defektveränderungen von 9 der insgesamt 16 mit einem Proteolytikum behandelten Tiere. Die durch die Projektion ermittelten Ellipsenachsen (a₁, b₁) wurden in die Originalgrößen (a₀, b₀) umgerechnet. Im Wundgebiet sind bei dieser Serie keine Epithelinseln entstanden.

Tabelle 10 :

Nr.	Tag	1.	2. in %	7.	14.
F ₂		100,0	-	151,8	-
F ₄		100,0	-	87,5	-
F ₆		100,0	-	85,5	132,8
F ₇		100,0	-	69,9	-
F ₈		100,0	-	87,8	159,8
F ₉		100,0	-	85,7	-
F ₁₀		100,0	-	73,0	-
F ₁₁		100,0	94,3	135,7	-
F ₁₂		100,0	84,5	-	-
n		9	2	8	2
Summe		900,0	178,8	776,9	292,6
MW		100,0	89,4	97,1	146,3
Fläche in cm ²		31,0	21,7	30,1	45,3
s		+ 0,0	+ 6,9	+ 29,9	+ 19,1

Tabelle 10: Prozentuale Defektveränderung von 9 der insgesamt 16 mit einem Proteolytikum behandelten Tiere. 4 der 16 Ratten wurden nicht photographisch registriert, um den Einfluß gehäufte Narkosen auszuschließen. 3 der 12 Tiere waren bereits am 7. Tag ad exitum gekommen. Nur den beiden letzten Versuchstieren konnte wegen ihrer kräftigen Konstitution eine Aufnahme in Narkose am 2. Tag nach der Verbrennung zugemutet werden.

3. Tagestrinkmengen (s. Abb. 18) :

Die aus dieser Versuchsserie ermittelte durchschnittliche Tagestrinkmenge beträgt bei einer Versuchsdauer von 14 Tagen 31,7 ml. Tabelle 11 zeigt die durchschnittlichen Tagestrinkmengen aller 16 Ratten dieser Versuchsserie während des Beobachtungszeitraumes von 14 Tagen.

Tabelle 11 :

Tag	Menge in ml
1.	27,1
2.	30,8
3.	29,1
4.	24,5
5.	29,8
6.	35,9
7.	42,7
8.	41,0
9.	35,3
10.	36,1
11.	33,4
12.	27,4
13.	22,6
14.	28,6

Tabelle 11: Ermittelte durchschnittliche Tagestrinkmengen von 16 verbrannten und mit einem Proteolytikum behandelten Ratten.

4. Kontrollserien:

Um die Verträglichkeit der oralen Aufnahme des Proteolytikums und von Pilca zu untersuchen, wurden diese Substanzen je nach ihrer sonstigen Anwendung in den Hauptversuchen auf das Fell der nicht verbrannten, narkotisierten Kontrolltiere aufgetragen. Bei dem starken Reinigungstrieb der Tiere waren diese Substanzen am Abend nach der Applikation bereits restlos aus dem Fell aufgeleckt.

a) Proteolytikum :

Zwei Wochen lang wurde das Proteolytikum täglich in einer den verbrannten Tieren entsprechenden Dosis fünf unverbrannten Ratten dick auf die enthaarte Fläche aufgetragen. Dabei zeigte sich, daß die orale Aufnahme des Proteolytikums die Lebensweise und den Allgemeinzustand der Tiere in keiner Weise beeinträchtigte. Das Proteolytikum ist also oral und lokal gut verträglich.

b) Pilca :

Bei fünf narkotisierten Ratten wurde mehrfach Pilca auf das Fellaufgetragen, die anschließende Entfernung der gelösten Haare und der überschüssigen Substanz blieb jedoch aus. Nach 24 Stunden war kein Enthaarungsmittel mehr sichtbar. Auch diese fünf Tiere waren in den 14 Tagen nach siebenmaliger Applikation völlig unauffällig.

III. BERIESELUNG MIT RINGER-LÖSUNG⁺:

1. Verlauf:

Die Serie bestand aus 12 verbrannten Ratten und 6 unverbrannten Kontrolltieren. Während jede mit einem Verbrennungsdefekt versehene Ratte in der Berieselungsanlage in einer Einzelbox untergebracht wurde, war für die zwei Kontrolltiere eine gemeinsame Box vorgesehen.

Der Verbrennungsdefekt wurde in der oben beschriebenen Weise hergestellt. Die Berieselung lief kontinuierlich über 24 Stunden mit auf $36^{\circ}\text{C} + 2^{\circ}\text{C}$ erwärmter RINGER-Lösung. Die Dauerberegnung wurde lediglich zweimal täglich 30 Minuten lang zur Fütterung unterbrochen. Auffällig war, daß sowohl die nicht verbrannten Kontrolltiere als auch die verbrannten Ratten während der Dauerberieselung eine ununterbrochene motorische Unruhe zeigten. Die typische Ruhehaltung der Tiere

⁺) RINGER-Lösung enthält an Elektrolyten:
0,9 % Na Cl, 0,01 % K Cl, 0,02 % Ca Cl₂
nach SCHÜTZ

wurde nicht beobachtet. Ein verendendes Tier fiel etwa 12 Stunden vor seinem Tod auf ^{durch} eine zunehmende Apathie und etwa 2 bis 4 Stunden ante finem durch ein auf den ganzen Körper übergreifendes Zittern. Im Verhalten der verbrannten Ratten und der unverbrannten Kontrolltiere bestand kein Unterschied.

2. Überlebenszeit (s. Abb. 16 und 17) :

Entsprechend der unterschiedlichen Voraussetzungen sollten differierende Überlebenszeiten bei verbrannten und unverbrannten Tieren erwartet werden, daher sind beide Gruppen in getrennten Tabellen erfaßt.

Tage	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇	R ₈	R ₉	R ₁₀	R ₁₁	R ₁₂	Über- leben- de Tie- re in%
1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100,0
2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100,0
3.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100,0
4.			+			+		+	+		+	+	50,0
5.								+	+		+	+	33,3
6.													0,0
Summe	3	3	4	3	3	4	3	5	5	3	5	5	

Tabelle 12 : Verbrannte, berieselte Tiere.
Die Überlebenszeiten der einzelnen Tiere der mit RINGER-Lösung berieselten Versuchsserie über einen Beobachtungszeitraum von 6 Tagen.

Die durchschnittliche Lebensdauer der verbrannten Tiere betrug 3,83 Tage, setzt man eine solche von 14 Tagen = 100 %, so entsprechen 3,83 Tage = 27,4 % (s = + 0,94).

Tage	KR ₁	KR ₂	KR ₃	KR ₄	KR ₅	KR ₆	Überlebende Tiere in %
1.	+	+	+	+	+	+	100,0
2.	+	+	+	+	+	+	100,0
3.	+	+	+	+	+	+	100,0
4.		+			+	+	50,0
5.		+			+	+	50,0
6.							0,0
Summe	3	5	3	3	5	5	

Tabelle 13 : Nichtverbrannte, dauerberieselte Kontrolltiere. Die Überlebenszeiten der einzelnen nicht verbrannten Kontrolltiere der mit RINGER-Lösung berieselten Versuchsserie über einen Beobachtungszeitraum von 6 Tagen ($s = + 1,1$).

Die unverbrannten Kontrolltiere lebten durchschnittlich 4,0 Tage. Bezogen auf 14 Tage als 100 % ergeben sich 28,6 %.

Wegen des rasch einsetzenden Siechtums während der Dauerberieselung wurden auf in regelmäßigen Abständen auszuführende Photographien der dafür zu narkotisierenden Tiere verzichtet. Die kurze Lebenszeit aller Tiere dieser Versuchsserie hätte auch auf keine nennenswerten Größenveränderungen der Nekrosen schließen lassen.

3. Nebenergebnisse .

a) Trinkwasserverbrauch (s. Abb. 18)

Die aus dieser Serie ermittelten täglichen Trinkwasserdurchschnittsmengen wurden ebenfalls entsprechend den beiden Untergruppen dieses Versuchs in 2 Tabellen erfaßt. Die gesamte Trinkwasserdurchschnittsmenge der verbrannten Tiere beträgt 38,1 ml ($n = 12$), die der unverbrannten Kontrolltiere 37,5 ml ($n = 6$).

a) Verbrannte Ratten		b) Unverbrannte Ratten	
Tag	Trinkmenge in ml	Tag	Trinkmenge in ml
1.	30,9	1.	23,5
2.	37,4	2.	34,8
3.	51,4	3.	46,9
4.	42,9	4.	53,1
5.	27,8	5.	29,4

Tabelle 14a und b: Durchschnittliche Tagestrinkmengen von 12 verbrannten und 6 unverbrannten mit RINGER-Lösung berieselten Ratten während einer fünftägigen Dauerberieselung.

b) Elektrolyte :

Da zwischen dem gesteigerten Trinkwasserverbrauch und der elektrolythaltigen Berieselungsflüssigkeit ein Zusammenhang vermutet werden konnte, wurden Kontrollversuche in Form einer dreitägigen Dauerberieselung bei 5 verbrannten und 5 unverbrannten Tieren ausgeführt. Im Anschluß daran wurden die Serumelektrolyte bestimmt und die erhaltenen Werte mit dem Elektrolytstatus unberieselter Ratten verglichen.

Kalium :

Ermittelte Werte (mval/l)	Normalwert mval/l	Prozentuale Mittelwertab- weichung
Verbrannte, berieselte Tiere	6,08	7,99 %
Nicht verbrannte, berieselte Tiere	5,93	5,63
Nicht verbrannte, unberieselte Tiere	5,65	0,53 %

Natrium

Ermittelte Werte (mva/l)	Normalwert mval/l	Prozentuale Mittelwertabweichung
verbrannte, berieselte Tiere 143,5		6,99 %
Nicht verbrannte, berieselte Tiere 141,5	154,3	8,94 %
Nicht verbrannte, unberieselte Tiere 132,0		14,45 %

Calcium

Ermittelte Werte (mva/l)	Normalwert mva/l	Prozentuale Mittelwertabweichung
verbrannte, berieselte Tiere 4,33		13,33 %
Nicht verbrannte, berieselte Tiere 4,75	4,99	4,81 %
Nicht verbrannte, unberieselte Tiere 4,75		4,81 %

Chlorid

Ermittelte Werte (mva/l)	Normalwert mva/l	Prozentuale Mittelwertabweichung
verbrannte, berieselte Tiere 101,0		8,68 %
Nicht verbrannte, berieselte Tiere 101,5	110,6	8,23 %
Nicht verbrannte, unberieselte Tiere 97,0		12,30 %

Tabelle 15 : Serum-Elektrolyte bei verbrannten berieselten, verbrannten nicht berieselten sowie unverbrannten unberieselten Tieren. Vergleich mit den Normalwerten nach HOFFMANN in mval/l. Bestimmung der prozentualen Mittelwertabweichungen.

c) Histologie :

Auf der Suche nach Ursachen, die für den raschen Tod der Tiere durch Dauerberieselung in Frage kommen konnten, wurden histologische Schnitte von Lungen und Nieren der ad exitum gekommenen Tiere angefertigt. Bei 80 % der untersuchten Tiere fanden sich makroskopisch Anzeichen einer Rechtsherzinsuffizienz in Form gestauter Nieren- und Lungenkapillaren. Die nach üblichen Methoden angefertigten Nierenschnitte ergaben darüberhinaus keine Anzeichen für pathologische und als Todesursache mittelbar oder unmittelbar infrage kommende Geschehnisse. Die histologischen Schnitte der Lungen ergaben bei allen ad exitum gekommenen Tieren unterschiedlich ausgeprägte Peribronchitiden und Bronchopneumonien. Für eine Aspirationspneumonie bestand kein Anhalt.

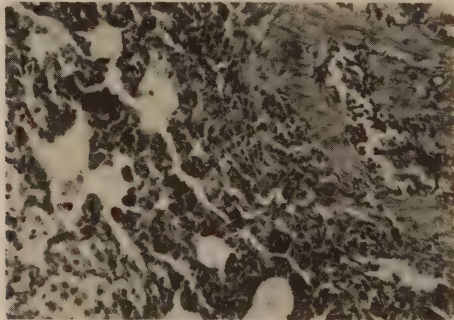


Abb. 8 : Mäßiggradig ausgebildete Peribronchitis und beginnende haemorrhagische Herdpneumonie einer verbrannten und kontinuierlich mit RINGER-Lösung berieselten Ratte. Peribronchiale rundzellige Infiltration. In einigen Alveolarlichtungen losgelöste Alveolarepithelien und einzelne Herzfehlerzellen (Färbung HE, Vergr. 192fach).

Bei 3 der insgesamt 16 untersuchten Tiere wurden Anzeichen eines bestehenden Lungenödems gefunden. Dieser Befund in Zusammenhang mit den vorher erwähnten Anzeichen einer Stauung in den Nieren könnte auf eine kombinierte Rechts-Links-Insuffizienz deuten. Über die Vermutung zur Genese dieser cardialen Insuffizienz siehe Seite 66.

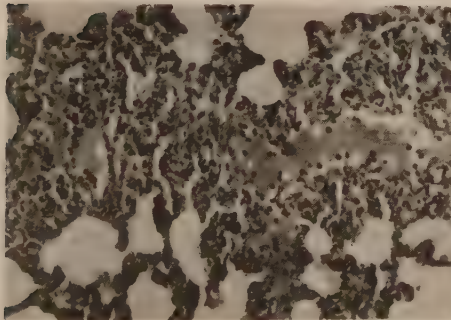


Abb. 9: Beginnende haemorrhagische Herdpneumonie und Lungenstauung mit Lungenödem bei einer verbrannten und mit RINGER-Lösung berieselten Ratte.
(Färbung HE, Vergr. 192fach)

IV. BERIESELUNG MIT LEITUNGSWASSER

1. Verlauf :

Obwohl die Bestimmung der Serumelektrolytwerte bei der vorangegangenen Experimentalserie nach Dauerberieselung mit RINGER-Lösung keine Normabweichung ergeben hatte, wurde in dieser Untersuchungsreihe

der Einfluß der elektrolythaltigen Berieselungs-
lösung auf die hohe Mortalität untersucht. Die
Serie bestand wiederum aus 12 verbrannten und 6 un-
verbrannten Ratten. Die Dauerberieselung erfolgte
lediglich mit auf konstante Temperatur erwärmtem
Leitungswasser. Alle Versuchsanordnungen entsprachen
denen der zuvor beschriebenen RINGER-Serie.

Da auch bei dieser Untersuchung keines der Tiere
den 6. Tag überlebt hat (s. Tabelle 16 und 17),
wurde dieser Versuch am 6. Tag nach der Verbrennung
abgeschlossen.

2. Überlebenszeit :

Die Überlebenszeiten der verbrannten Ratten und
der unverbrannten Kontrolltiere wurden getrennt
tabellarisch dargestellt.

Tage	L ₁	L ₂	L ₃	L ₄	L ₅	L ₆	L ₇	L ₈	L ₉	L ₁₀	L ₁₁	L ₁₂	Überleben- de Tiere in %
1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100,0
2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100,0
3.	+	+		+	+	+		+	+	+	+	+	83,3
4.		+						+			+	+	33,3
5.													
6.													
Summe	3	4	2	3	3	2	3	4	3	3	4	4	

Tabelle 16: Verbrannte dauerberechnete Ratten.
Die Überlebenszeiten der einzelnen Tiere,
mit erwärmtem Leitungswasser berieselzt.
Versuchsserie über einen Beobachtungszeitraum
von 6 Tagen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der verbrannten
Tiere betrug 3,17 Tage ($s = \pm 0,71$). Bezogen auf die
Normalzeit von 14 Tagen ergibt sich somit ein
Prozentsatz von 22,6.

Tage	KL ₁	KL ₂	KL ₃	KL ₄	KL ₅	KL ₆	Überlebende Tiere in %
1.	+	+	+	+	+	+	100,0
2.	+	+	+	+	+	+	100,0
3.	+	+	+	+	+	+	100,0
4.	+	+		+			50,0
5.				+			16,7
6.							0,0
Summe	4	4	3	5	3	3	

Tabelle 17 : Nicht verbrannte berieselte Kontrolltiere. Überlebenszeiten der einzelnen Kontrolltiere nach Süßwasserdauerberieselung. Beobachtungszeitraum 6 Tage.

Die unverbrannten Kontrolltiere lebten durchschnittlich 3,66 Tage ($s = \pm 0,82$). Bezogen auf 14 Tage als 100 % Überlebenszeit ergibt sich somit ein Prozentsatz von 26,1.

Auch in dieser Serie konnten aus den oben genannten Gründen keine regelmäßigen photographischen Aufnahmen durchgeführt werden. Größenveränderungen an den Nekroseplatten konnten während des Beobachtungszeitraumes von 6 Tagen nicht erwartet werden.

3. Nebenergebnisse :

a) Trinkwasserbedarf :

a Verbrannte Ratten		b Unverbrannte Ratten	
Tag	Trinkmenge in ml	Tag	Trinkmenge in ml
1.	21,1	1.	19,8
2.	23,3	2.	22,6
3.	31,7	3.	24,3
4.	24,8	4.	25,7
		5.	21,0

Tabellé 18 a u. b: Ermittelte durchschnittliche Tages-trinkmengen a) der verbrannten Ratten, b) der unverbrannten Kontrolltiere bei Dauerberegnung mit konstant temperiertem Leitungswasser.

Der durchschnittliche Tagesbedarf der verbrannten Ratten betrug 25,1 ml ($n = 12$), der der unverbrannten Kontrolltiere 22,7 ml ($n = 6$).

b) Histologie .

Da im letalen Ausgang dieser Versuchsserie im Vergleich zur vorhergehenden kein wesentlicher Unterschied zu erkennen war, wurden auch hier histologische Untersuchungen durchgeführt. In Übereinstimmung mit den Beobachtungen bei den mit RINGER-Lösung berieselten Serien(s. S. 46) konnten bei 14 von 18 Tieren Zeichen einer Rechtsherzinsuffizienz inform gestauter Nieren- und Lungenkapillaren gefunden werden. Außerdem fanden sich auch hier unterschiedliche Grade einer Peribronchitis und einer Bronchopneumonie. Aspirationspneumonien wurden nicht beobachtet.

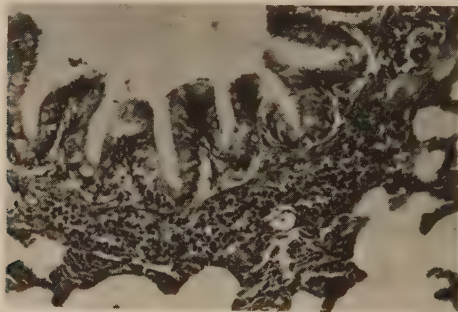


Abb. 10 : Stärkere Peribronchitis mit beginnender Herdpneumonie, Lungenödem und vikariierendes Emphysem einer verbrannten, mit konstant temperiertem Leitungswasser beregneten Ratte. Vorwiegen leukozytäre, gering lymphozytäre peribronchiale Infiltrationen mit prall gefüllten Kapillaren und Blutaustritten in die Alveolen. (Färbung HE, Vergr. 182fach).

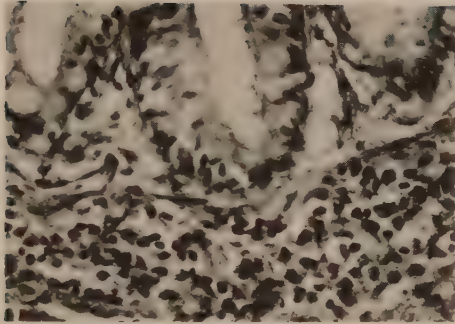


Abb. 11 : Peribronchiale, leuko-lymphozytäre Infiltration bei stärkerer Bronchitis (Färbung HE, Vergr. 64ofach)

Ein Lungenödem konnte in dieser Versuchsreihe histologisch lediglich einmal beobachtet werden, und zwar bei einem unverbrannten Kontrolltier.

V. BERIESELUNG MIT LEITUNGSWASSER UNTER ANTIBIOTISCHER INFEKTIONSPROPHYLAXE

1. VERLAUF:

Um den Einfluß von Infektion auf die hohe Mortalität verbrannter und anschließend berieselter Ratten zu untersuchen, wurden in dieser Versuchsserie 12 verbrannte und 6 unverbrannte Tiere mit Leitungswasser berieselt, zusätzlich erhielt jedes Tier täglich 200 000 IE Penicillin⁺) i.m. Wegen des anfänglich günstig erscheinenden Erfolges dieser Therapiekombination wurden 3 Tiere

⁺) Megacillin (Clemizol-Penicillin-G) der Firma Grünenthal.

am ersten Tag der Berieselung in Narkose photographiert (Abb. 12). Die Verbrennungsnekrosen waren zu diesem Zeitpunkt sauber gewaschen und unterschieden sich nur durch ihren gelblichweißen Farbton von der umgebenden gesunden Haut.

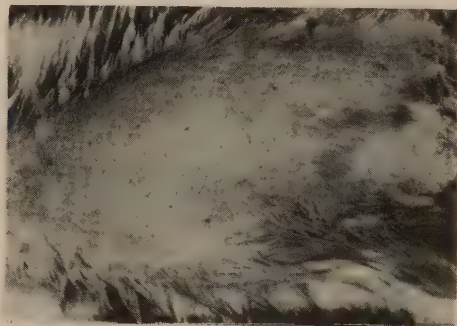


Abb.12 : 225g schwere Ratte mit drittgradiger Verbrennung. Ausdehnung 10 % der Körperoberfläche. 24stündige Dauerberegnung mit temperiertem Leitungswasser unter antibiotischer Infektionsprophylaxe.

Die Versuchsanordnung entsprach genau den vorangegangenen Serien. Im Gegensatz zu diesen Serien traten im Heilungsverlauf bei 5 Ratten am 3. Tag nach der Dauerberieselung Rötungen unterschiedlicher Intensität und bei 2 weiteren Tieren stecknadelkopfgroße Substanzdefekte im Bereich der sonst weißen Nekrosenplatte auf.

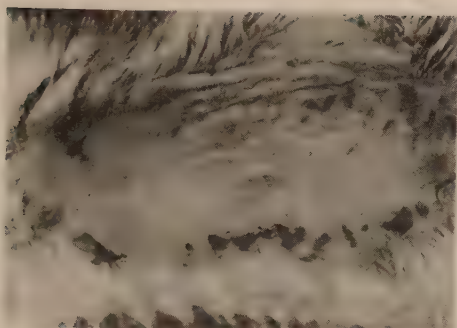


Abb. 13 : 21log schwere Ratte mit drittgradiger Verbrennung. Ausdehnung 10 % der Körperoberfläche. Man erkennt die Rötungen und Substanzdefekte am unteren Rand der Nekrosenplatte nach dreitägiger Berieselung mit temperiertem Leitungswasser unter antibiotischer Infektionsprophylaxe.

2. Überlebenszeit (s. Abb. 16 u. 17) :

Wie bei den vorangegangenen Experimenten wurden die Überlebenszeiten tabellarisch dargestellt und nach verbrannten und unverbrannten Kontrolltieren getrennt.

Tage	P ₁	P ₂	P ₃	P ₄	P ₅	P ₆	P ₇	P ₈	P ₉	P ₁₀	P ₁₁	P ₁₂	Überlebende Tiere in %
1.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100,0
2.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	100,0
3.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	91,3
4.		+	+	+	+	+		+		+			56,3
5.													0,0
Summe	3	4	4	4	4	4	3	4	3	4	2	3	

Tabelle 19 : Überlebenszeiten der verbrannten, berie-
selt und mit einem Infektionsprophylak-
tikum versehenen Tiere über eine Beob-
achtungszeit von 5 Tagen.

Die durchschnittliche Überlebenszeit der verbrannten,
beregneten und mit einem Infektionsprophylaktikum

versehenen Tiere betrug 3,5 Tage ($s = \pm 0,67$).

Bezogen auf 14 Tage = 100 % ergibt sich hierbei ein Prozentsatz von 25,0.

Tage	KP ₁	KP ₂	KP ₃	KP ₄	KP ₅	KP ₆	Überlebende Tiere in %
1.	+	+	+	+	+	+	100,0
2.	+	+	+	+	+	+	100,0
3.	+	+	+	+	+	+	100,0
4.	+	+		+	+	+	83,3
5.		+		+			33,3
6.				+			16,6
7.				+			16,6
8.				+			16,6
9.							0,0
Summe	4	5	3	8	4	4	

Tabelle 20 : Überlebenszeiten der unverbrannten, dauer-
beregneten und mit einem Infektionsprophy-
laktikum versehenen Kontrolltiere über
einen Beobachtungszeitraum von 9 Tagen.

Die nicht verbrannten, beregneten und mit einem Infek-
tionsprophylaktikum versehenen Kontrollratten über-
lebten also durchschnittlich 4,67 Tage ($s = \pm 1,75$).

Bezogen auf 14 Tage = 100 % ergibt sich somit ein
Prozentsatz von 33,4.

3. Nebenergebnisse :

a Trinkmengen (s. Abb. 18).

Die bei diesem Versuch ermittelten täglichen Trink-
wasserdurchschnittsmengen betrugen bei verbrannten
Ratten 27,1 ml ($n = 12$) und bei den unverbrannten
Kontrolltieren 26,4 ml ($n = 6$).

a) Verbrannte Ratten		b) Unverbrannte Ratten	
Tag	Trinkmenge in ml	Tag	Trinkmenge in ml
1.	26,7	1.	28,5
2.	28,4	2.	29,2
3.	27,8	3.	27,6
4.	25,4	4.	28,7
		5.	25,0
		6.	26,0
		7.	25,0
		8.	21,0

Tabelle 21a und b : Durchschnittliche Tagestrinkmenge, ermittelt von 12 verbrannten (a) und 6 unverbrannten (b) Ratten, mit temperiertem Leitungswasser beriebelt und mit einem Infektionsprophylaktikum versehen.

b Histologische Befunde .

Wie bei den vorher beschriebenen Beregnungsversuchen fanden sich auch hier histologisch bei 16 von 18 Tieren Zeichen einer Rechtsinsuffizienz in Form gestauter Nieren- und Lungenkapillaren. Bei 3 Tieren war zudem ein mäßigstark ausgebildetes Lungenödem zu finden. Außerdem waren auch hier Übergänge von Peribronchitiden zu Herdpneumonien festzustellen.

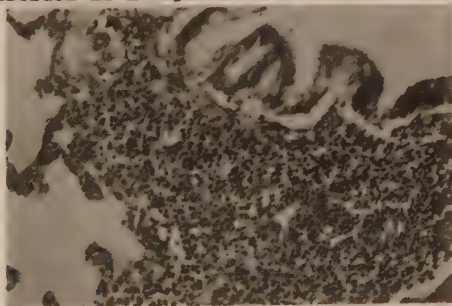


Abb. 14 : Stark ausgeprägte Peribronchitis und beginnende Herdpneumonie. Vikariierendes Emphysem in der Nähe eines Hauptbronchus. Dichte, vorwiegend leukozytäre peribronchiale Infiltration um einen Hauptbronchus. (Färbung HE, Vergr. 192fach).

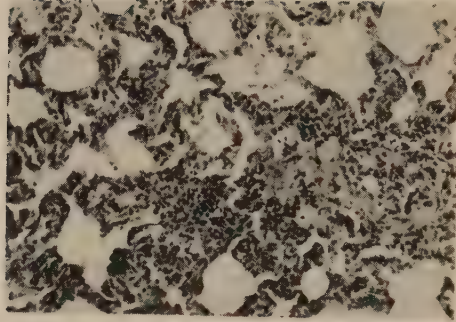


Abb. 15 : Bronchitis mit beginnender Herdpneumonie.
Vorwiegend leukozytäre Infiltration der
Alveolarsepten bis in die weitere Umgebung
eines peripheren Bronchialastes.
(Färbung HE, Vergr. 225fach).

C. - D i s k u s s i o n u n d
=====

S c h l u ß f o l g e r u n g .
=====

DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNG :

Die Vielfalt der in der Literatur angegebenen und in der Praxis angewandten Möglichkeiten zur Therapie von Verbrennungsverletzungen macht deutlich, daß bisher kein optimales und allgemein gültiges Behandlungsverfahren existiert (KOSLOWSKI). Dies wird in der großen Variationsbreite sowohl allgemein- als auch besonders lokaltherapeutischer Maßnahmen offensichtlich. Trotz der stark divergierenden Behandlungsmöglichkeiten wird jedoch ein gewisses Grundschema eingehalten, wobei die Schockbehandlung mit Plasma, hochmolekularen Plasmaexpandern, Blut- und Elektrolytkombinationen als erstrangig betrachtet werden. Unter diesen Gesichtspunkten der Verbrennungsbehandlung wurde die Mortalität bei schweren Verbrennungen nach ARNTZ u.a. erheblich gesenkt. BARNES stellte während einer Beobachtungszeit von 15 Jahren am Massachusetts General Hospital eine Reduktion der Mortalität von 15,6 auf 10,5 % fest, TAPPEINER von 19,9 auf 4,5 %. KLUGE berichtete 1961 über 136 Kinder, die sich Verbrennungen von mehr als 10 % der Körperoberfläche zugezogen hatten. Die Sterblichkeit betrug hier 4,4 %. Dagegen bezweifeln PHILIPS u.a. eine Verminderung der Mortalität bei der Behandlung verbrannter Patienten, sie vermuten vielmehr eine Verschiebung des letalen Faktors von der Schockphase in die Zeit späterer Komplikationen.

Zur Volumensubstitution gab EVANS 1952 eine Formel an unter Berücksichtigung des Körpergewichtes und des prozentualen Anteils der verbrannten Körperoberfläche, wobei in den ersten 24 Stunden pro kg Körpergewicht und Prozent verbrannter Fläche 1 ml kolloidaler und 1 ml NaCl-Lösung und zusätzlich pro 24 Stunden 2 000 ml 5 %iger Glucoselösung infundiert werden sollten. Zur Vermeidung von Gehirn-, Lungen- und Nierenödem sollten jedoch 4 000 ml/die nicht überschritten werden. Hiervon abweichend rieten BATCHELOR und MATTHEWS zur Verdreifachung dieser Mengen, HAYNES beschrieb 246 Fälle, bei denen er außer Bluttransfusionen noch bis 6 000 ml Dextran verabreichte, BERCHTOLD beschrieb einen Fall einer Verbrennung von 60 % der Körperoberfläche (über 50 % davon drittgradig), bei dem er am ersten Tag 9 600 ml gab, und ALLGÖWER schlug vor, in den ersten 24 Stunden bis zu 10 000 ml Flüssigkeit zu infundieren.

Bevor jedoch eine gezielte Schocktherapie eingeleitet werden kann, ist neben der Gewichtsbestimmung des Patienten eine exakte Ermittlung der Ausdehnung und Tiefe des Verbrennungsdefektes notwendig. BAILEY u.a. weisen auf die Gefahr einer Überschätzung der Ausdehnung und eine Unterschätzung der Tiefe einer Verbrennung hin. SEVITT berichtet über seine Erfahrungen in der Flächen- und Tiefendiagnostik mit Hilfe intravenös verabreichter, gewebssaffiner, unschädlicher und leicht ausscheidbarer Farbstoffe. Bei leichten

oberflächlichen Verbrennungen komme es zu keiner Farbdifferenz zwischen geschädigtem und ungeschädigtem Gewebe, bei zweitgradigen thermischen Schäden würde eine angedeutete und bei drittgradigen Verbrennungen eine deutliche Stase eintreten, wodurch es zu einer Nichtanfärbbarkeit schwer geschädigter Hautareale komme. Erst nach 24 bis 36 Stunden würde der Farbstoff in das nekrotische Gebiet diffundieren während er im normal durchbluteten Gewebe nicht mehr nachweisbar sei. GOCKEL bediente sich dieser Methode bei standardisierten drittgradigen Verbrennungen an Schweinen. Nach JACKSON ist erst nach einer Woche eine exakte Tiefendiagnostik verbrannter Gewebe möglich, da sich erst dann herausstellt, ob ein als weiße Nekrose imponierendes Hautareal tatsächlich alle Hautschichten einschließt, oder ob es sich nur um einen oberflächlichen Gewebsschaden handelt. Als unsichere Methoden der Intensitätsdiagnostik thermischer Schäden beschreiben SEVITT und WIGHT eine unmittelbar posttraumatisch entstehende Eosinopenie im Zusammenhang mit einer Nebennierenrindenschädigung. Diese Autoren glauben zudem, aus dem Grad und der Dauer der Eosinopenie prognostische Schlüsse über das weitere Schicksal verbrannter Patienten anstellen zu können. Die Polyätiologie einer Eosinopenie bzw. Eosinophilie läßt jedoch an der absoluten diagnostischen Zuverlässigkeit hinsichtlich der Prognose eines Schwerverbrannten zweifeln. Die Abschleifmethode nekrotischer Hautareale ist nach LORTHIOIR eine gute Kombination zwischen

Tiefendiagnostik und Therapie. Hier muß jedoch - insbesondere bei ausgedehnten drittgradigen Verbrennungen - der Einwand der zusätzlichen Allgemeinschädigung in Form eines diagnostischen und therapeutischen Traumas erhoben werden.

Ungeachtet der exakten Bestimmung großflächiger Verbrennungen fordern GLASS, HOCHLEITNER, KOCH, MARKLEY u.a. sowie SIEBER eine stationäre Aufnahme bei Verbrennungen von mindestens 10 % der Körperoberfläche, da bereits bei dieser Ausdehnung eine gezielte Therapie notwendig wird. Ergänzend hierzu befaßt sich STENBERG mit Mortalitätsquoten in Abhängigkeit von der Ausdehnung drittgradiger Verbrennungen im Tierexperiment. Er konnte zeigen, daß bei 5 % verbrannter Körperoberfläche eine Mortalität von 10 % bestand, bei einer Ausdehnung von 10 % kamen 35 % der Tiere ad exitum, bei 15 % verbrannter Körperoberfläche starben bis 70 % der Tiere.

Aufgrund dieser Vorbemerkungen erscheinen im Rattenexperiment standardisiert gesetzte, drittgradige Verbrennungen von 10 % der Körperoberfläche ausreichend, um die eingeschlagenen Therapieformen vorbehaltlich spezieller Versuchsanordnungen hinsichtlich der prognosis quo ad vitam und quo ad sanationem mit entsprechenden thermischen Defekten beim Menschen vergleichen zu können.

Zur Erzielung gleichflächiger, 3.-gradiger Verbrennungen waren die anfangs beschriebenen Versuche, den Brennstempel über 15 min. in kochendem Wasser zu erhitzen, nicht erfolgreich. In Anlehnung an Tierversuche ALLGÖWERS wurde daher der 450 g schwere Brennstempel bis auf 223°C erhitzt und sofort auf den enthaarten Rattenrücken gebracht. Eine Kontaktzeit von 5 sec war ausreichend, um 3.-gradige Verbrennungsnekrosen zu erzeugen, makroskopisch erkennbar an einer anaesthetischen, derben, grau weißlichen, auf der Unterlage verschieblichen Nekrosenplatte.

Für die Behandlung mehr oberflächlicher Verbrennungsdefekte sind die sulfonamidhaltigen Gele wegen ihrer analgetischen, bakteriostatischen, kühlenden und adsorbierenden Eigenschaften seit langem bekannt (BENTHEIM, CABANIE, HERRMANN, KOCH, MANN, MUSSGUG, REHN, SCHRÖDER). Solche Gele sind leicht anwendbar und stellen für verbrannte Patienten nicht nur keine Belastung dar, das Bestreichen mit Gel wird sogar als angenehm empfunden im Gegensatz zu den neuerdings empfohlenen Spraymethoden. Freilich wirken die Gele vorwiegend symptomatisch, da eine raschere Nekrosenabstoßung oder eine zell^{re}generatorische Komponente nicht eindeutig nachweisbar ist. Aus diesem Grund wiesen JIRZIK schon 1953 und STEPPERT 1955 auf eine Kombinationstherapie von Sulfonamidgelen und Proteolytika und KRAWIETZ 1954 auf die Verbindung zwischen Aristamid-Gel und Bäderbehandlung zur rascheren Nekrosenabstoßung und Granulationsförderung hin. Andere

Autoren verzichten ganz auf diese symptomatische Vorbehandlung zugunsten einer sofortigen Nekrosektomie mit nachfolgender Transplantation (AR-TZ u.a., BERGONZELLI u.a., COLBROOK, FARMER u.a., FRANK, LORTHIOIR, SMITH, WHALEN). Übereinstimmend wird die Frühtransplantation kleiner Verbrennungsdefekte zur Vermeidung von chronischen Entzündungen, zur Verkürzung der Heilphase und zur Erzielung funktionell besserer Narben befürwortet. Für einen durch ein ausgedehntes Verbrennungstrauma erheblich geschwächten Patienten stellt jedoch eine nahezu posttraumatisch ausgeführte Nekrosektomie und Transplantation eine erhebliche Mehrbelastung dar, vorausgesetzt, daß überhaupt genügend Eigenhaut zur Transplantation zur Verfügung steht.

In der vorliegenden Arbeit wurde Aristamid-Gel mit Erfolg angewendet. Im Gegensatz zur Nekrolyse mit einem Proteolytikum setzte nach einer Woche eine allmähliche Defektverkleinerung ein. Nach 14 Tagen hatten sich die Nekrosen bis etwa zur Hälfte gelöst, und die ursprüngliche Wundfläche war um etwa 20 % verkleinert. Am 20. Tag hatte sich das gesamte nekrotische Material abgestoßen. Nach 5 Wochen war aus einer 31 cm² messenden 3.-gradigen Verbrennung eine strichförmige, reizlos verheilte Narbe geworden. Diese Beobachtungen stimmen mit denen von ARTURSON überein, der über völlige Abheilung von im Rattenexperiment gesetzten kleineren 3.-gradigen Verbrennungen ohne eine gezielte Therapie zwischen dem 10. und 29. Tag berichtet hat. -

Unter der Aristamid Gel-Behandlung ging keines der 3.-gradig verbrannten Tiere ein (s. Abb.16 u.17), die Versuche konnten am 35. Tag mit der Ausbildung einer strichförmigen Narbe abgeschlossen werden.

Eine schonende Methode der Nekrosenbeseitigung ist mit Hilfe der fermentativen Nekrolyse möglich, die jedoch nach Abdauung des nekrotischen und nekrobiotischen Materials keinen Einfluß mehr auf eine raschere Zellregeneration hat. In diesem Stadium müßte dann eine zellregenerationsstimulierende Therapieform zur Anwendung kommen. Grundsätzlich gibt es mehrere Möglichkeiten, fermentativ eine Nekrosenbeseitigung zu erreichen, mit deren Vor- und Nachteilen sich vor allem ALTEMEIER und ULBRICH befaßt haben. ALTEMEIER untersuchte 1951 die proteolytischen Wirksamkeiten von aus *Clostridium histolyticum*, *Bact. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Bact. proteus* isolierten Proteinasen, die nach seiner Meinung nicht nur nekrotische Zellen sondern auch in tieferen Schichten gesundes Gewebe auflösen. ULBRICH lehnte die von PROYARD u.a. angewendeten Streptokinase-Streptodornase-Gemische wegen eventueller Unverträglichkeiten und Fieberreaktionen ab, desgleichen die von ZIFREN befürwortete Kollagenase und die von GEISTHÖVEL, GREUER, HEYMAN, HUESTON, KOSLOWSKI, KOSLOWSKI u.a., MENEGAUX u.a., MÜLLER, SCHMITT u.a., STUCKE, ZIRZIK und BÜRKLE de la CAMP beschriebenen tryptischen Pankreasfermente wegen ungenügender Ergebnisse im Vergleich zum fibrinolytikum- und desoxyribonucleasehaltigen Fibrolan. Das wasserunlösliche Fibrinolysin

wird mit Hilfe von Chloroform aus dem normalerweise im Serum vorhandenen, inaktiven und nicht lytischen Profibrinolysin aktiviert⁺). Desoxyribonuclease ist ein wasserlösliches Protein, das die Hydrolyse innerhalb eines DNS-Moleküls katalysiert, die damit abfallende Viskosität der Desoxyribonuclease bewirkt eine Verflüssigung des abgedauten nekrotischen Materials und dient zudem zur Normierung dieses Enzyms in Einheiten⁺⁺).

Ebenso wie ULBRICH erwähnen FISCHER und FEYE die gute und beim Menschen komplikationsarme Anwendbarkeit von Fibrolan. In Übereinstimmung mit ULBRICH bewirkt diese Enzymkombination bei 3.-gradigen Verbrennungen im Rattenexperiment zwar bereits nach 3,5 Tagen eine beginnende, sichtbare Abdaunung der Verbrennungsnekrosen, jedoch wird das bei allen Gewebsdefekten austretende, kontraktile wirksame Fibrin ebenfalls fermentativ aufgelöst (KOCH). Im Gegensatz zur Hautstruktur des Menschen ist das Rattenfell auf seiner Unterlage derart verschieblich, daß sich nach BAILEY bei der Excision eines Hautstückes von 20 % der Körperoberfläche der entstandene Defekt im wesentlichen durch Entspannung der vorher kontrahierten Fellelemente schließt. Für diese erhebliche Wundkontraktion

+) 1 Fibrinolysin-Einheit verflüssigt bei 45°C in 120 sec 1 ml eines 0,3 %igen Fibrinklumpchens.

++) 1 Desoxyribonuclease-Einheit bewirkt in 2,5 ml hochpolymerisierter Desoxyribonuclease-Lösung bei einer relativen Anfangsviskosität von 4,0 bei 25°C in 10 min eine Abnahme von 1 relat. Viskositätseinheit.

ist in erster Linie das posttraumatisch entstandene und sofort schrumpfende Fibrinfasernetz verantwortlich zu machen. Wird dieses jedoch fermentativ aufgelöst, so resultiert daraus bei der erheblichen Motilität des Nagetierfelles eine Wunddehiszenz, die sich in den vorbeschriebenen Versuchen zwischen dem 2. und 7. Tag nach der Verbrennung mit 8,5 % bemerkbar macht (s. Tab. 10 und Abb. 7c). Diese Defektvergrößerungen in Zusammenhang mit einer Sekundärinfektion der Brandwunden sind die wesentlichen Ursachen für die hohe Mortalität der mit Fibrolan behandelten Tiere (s. Abb. 16 und 17). Histologisch konnten pathologische Veränderungen an Lungen und Nieren ausgeschlossen werden.

Aufgrund der Arbeiten von AHNEFELD, JAMES III u.a., VOIGT und WERDER, die in Zusammenhang mit der umstrittenen Tannin-Gerbung bei Verbrennungen Leberpräparate untersuchten und bei ausgedehnteren Verbrennungen übereinstimmend azinozentrale Leberzellnekrosen fanden, wurden im Rahmen dieser Arbeit ebenfalls Leberschnitte angefertigt. Bei 5 untersuchten Ratten fanden sich in 3 Fällen vorwiegend azinozentrale Nekrosen und Nekrobiosen (s. Abb. 3a und 3b) unterschiedlichen, jedoch nicht lebensbedrohlichen Ausmaßes. Über ähnliche Beobachtungen haben NORDEN u.a. berichtet.

Weder Aristamid-Gel noch Fibrolan haben wesentlichen Einfluß auf eine raschere Defektheilung nach der völligen Nekrosenbeseitigung; zudem sind ihre Wirksamkeiten lediglich auf den lokalen Hautdefekt beschränkt, sodaß in der Behandlung von Verbrennungen bisweilen sehr differenzierte Therapiekombinationen notwendig werden. Solche Behandlungsformen erscheinen bei eventuellen Massenkatastrophen wegen ihrer intensiven pflegerischen Maßnahmen nicht gerade optimal. Insgesamt scheint die Hydrotherapie eine ideale Behandlungsform darzustellen, die nicht nur eine raschere Säuberung einer mit Nekrosen bedeckten Brandwunde herbeiführt, sondern auch auf die im Wundgebiet unbedeckt daliegenden, nicht nekrotischen Zellen wachstumsstimulierend wirkt. Durch wasserlösliche Zusätze sind Einflüsse auf die Wundinfektion und das Elektrolyt-Milieu im Wundgebiet möglich. Zudem können Hyperthermien der Patienten durch entsprechende Wassertemperaturen wirksam coupiert werden (BÜRKLE de la CAMP, FRANK, OFEIGSON). BARTLETT forderte schon 1953 die sterile Kochsalzberieselung bei Verbrennungskatastrophen, KRAWIETZ hatte 1954 die Teilwirkung von Aristamid-Gel auf die komplikationsarme Nekrosenablösung erkannt und forderte zur weiteren Heilung eine unterstützende Bäderbehandlung. COLSON, COLSON u.a. und KOCH sprechen sich für eine Bädertherapie zur Vermeidung von Superinfektionen und als vorbereitende Maßnahme für spätere Transplantationen aus. GOSSET empfiehlt die Hydrotherapie auch wegen ihrer schmerzlindernden Wirkung. STEPHENSON u.a. betreiben die Bäderbehandlung mit Unterwasser-

strahlern als Routine-Therapie zur rascheren, schmerzfreien, mechanischen Nekrosenablösung. ULBRICH schlägt vor, Patienten mit tiefen Brandwunden nach der fermentativen Nekrolyse der Dauerberieselung zu unterziehen. GEROW berichtet über seine Erfahrungen mit 10- bis 35-tägigen Silikon-Dauerbädern, um danach zu transplantieren. MOYER bringt auf Brandwunden mit Silbernitrat getränkte, ätzende Gazeläppchen und fordert regelmäßiges Baden. Schließlich behandeln BROMBERG u.a. Verätzungsschäden mit Dauerduschen, dabei stellen sie eine Reduzierung des Kliniksaufenthaltes um 37 %, der Wartezeiten bis zu den Transplantationen um 27 % und der Indikationen zur Transplantation um 75 % fest. - Dem gegenüber stehen zwei Veröffentlichungen BÜRKLE de la CAMPS, der Bäderbehandlungen außer zu abkühlenden Zwecken wegen der gehäuften Verbandswechsel und der Gefahr exogener Infektionen ablehnt.

Verschiedene Formen der Ganzkörperdauerberieselung bei 3.-gradig verbrannten und unverbrannten weißen Labornattern führten bezüglich der Defektveränderung zu keinen verwertbaren Ergebnissen, da kein Tier den 5. Tag überlebte. Weder die Dauerberegnung mit RINGER-Lösung noch die Dauerberieselung mit Leitungswasser mit und ohne antibiotischer Infektionsprophylaxe ergaben nennenswerte Unterschiede. Auch die nicht verbrannten Kontrolltiere kamen unter der Dauerberieselung im gleichen Zeitraum ad exitum. Erst vierstündige Intervallberieselungen an Ratten und später an Zwergschweinen (GOCKEL)

zeigten wesentlich bessere Überlebensquoten und bezüglich der Defektverkleinerung selbst der Aristamid-Gel-Behandlung eindeutig überlegene Ergebnisse (s. Abb. 16).

Zur Klärung der stereotypen Todesursache nach Dauerberieselung sowohl verbrannter als auch nicht verbrannter Laborratten können mehrere Theorien herangezogen werden. Die Vermutung, daß der Tod, der bereits wenige Tage nach Einleitung der Dauerberieselung in einem hohen Prozentsatz der Tiere plötzlich eintrat, durch eine Stress-Reaktion hervorgerufen sein könnte, wurde durch SELYE nach Abschluß unserer Tierexperimente bestätigt. Er sah sowohl nach Dauerfesselungen im Rattenexperiment als auch nach massiven Erfrierungen, ausgedehnten Verbrennungen sowie schweren psychischen und anderen traumatischen Einwirkungen schwere, teilweise makroskopisch sichtbare Herzmuskelnekrosen als Todesursache (die Herzmuskelnekrosen werden z.Zt. von GOCKEL experimentell reproduziert).

Da in den Vorversuchen zur Fixierung der Ratten die Tiere etwa 2 bis 4 Tage nach der Fixierung ohne sicher erkennbare Ursache genau so plötzlich eingegangen sind wie die dauerberieselten Ratten, und von den fixiert gewesenen Ratten stress-bedingte Herzmuskelnekrosen nachgewiesen sind, kann für die Ganzkörperdauerberieselung nach SELYE der gleiche Stress-Exitus gefolgert werden.

Als Zeichen der psychischen Belastung ist die Beobachtung zu werten, daß die Tiere während der Dauerberieselung

nie in ihrer typischen Ruhehaltung mit hochgezogenem Rücken und mit auf den Vorderpfoten ruhendem Kopf vorgefunden wurden, sondern ununterbrochen in Bewegung waren, um sich zu trocknen.

Die Todesursache der mit einem Proteolytikum behandelten Versuchsserie ist in der Wunddehiszenz und der begleitenden Sekundärinfektion, die auch durch massive Penicillinalgaben nicht verhindert werden konnte, zu suchen.

Möglicherweise haben geringe Luftbewegungen in der stark wasserdampfgesättigten Beregnungszone bei dem allgemeinen Marasmus der Tiere genügt, um die histologisch gesicherten Herdpneumonien und Peribronchitiden zu verursachen. Die vorwiegend leukozytären Infiltrate lassen jedoch die mäßiggradig ausgeprägten Pneumonien als Todesursache unwahrscheinlich erscheinen, in dem komplexen Geschehen stellen sie aber sicherlich einen weiteren Faktor zur Minderung der Resistenz und zur Beschleunigung der letalen Ausgänge der dauerberieselten Versuchsgruppen dar.

Wegen der Eindeutigkeit der Gesamtergebnisse und der starken Verschiedenheit der die Überlebenszeiten (Sulfonamid-Gel, Proteolytikum und Dauerberieselung) betreffenden Einzelergebnisse konnte auf eine Signifikanzberechnung verzichtet werden.

Die Aufschlüsselung der durchschnittlichen Überlebenszeiten in Tagen sowie deren Standard-Abweichungen sind aus Tabelle 22 ersichtlich.

Therapieformen	Überlebens- tage	s
Sulfonamid-Gel	14,00	+ 0,0
Proteolytikum ohne Antib.i.m.	8,25	+ 3,6
Proteolytikum mit Antib.i.m.	9,00	+ 3,7
RINGER-Lösung (verbr.Tiere)	3,83	+ 0,94
RINGER-Lösung (unverbr.Tiere)	4,00	+ 1,1
Leitungswasser (verbr.Tiere)	3,17	+ 0,71
Leitungswasser (unverbr.Tiere)	3,66	+ 0,82
Leit.Wasser mit Antib.i.m.(verbr.T.)	3,50	+ 0,67
Leit.Wasser mit Antib.i.m.(unverbr.T.)	4,67	+ 1,75

Tab. 22: Vergleich der durchschnittlichen Überlebenstage der einzelnen Experimentalserien sowie der Standard-Abweichungen dieser Werte.

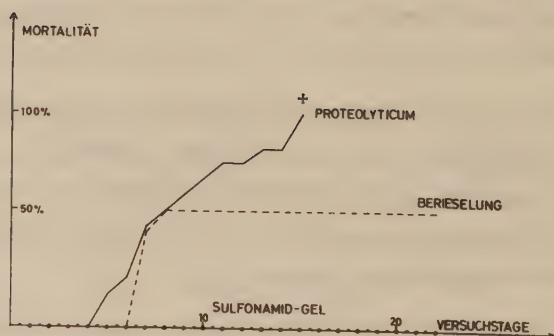


Abb. 16.: Überlebenszeiten der mit Sulfonamid-Gel und mit einem Proteolytikum behandelten Versuchsserien. Die Mortalitätskurve der berieselten Tiere ist von GÖCKEL freundlicherweise überlassen worden. Sie beinhaltet die Serien der alternierend berechneten Tiere.

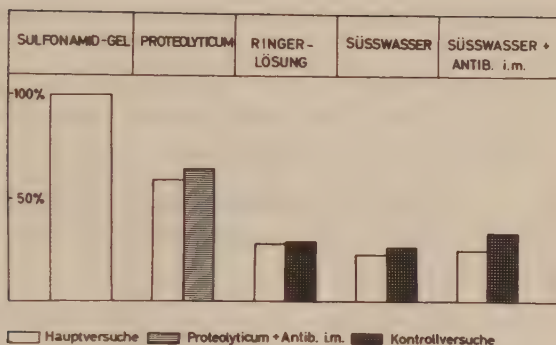


Abb. 17 : Gegenüberstellung der durchschnittlichen Überlebenszeiten der mit einem Sulfonamid-Gel, mit einem Proteolytikum ohne und mit Infektionsprophylaxe sowie der mit RINGER-Lösung, Leitungswasser ohne und Leitungswasser mit Infektionsprophylaxe behandelten Versuchsserien; für letztere sind auch die Werte der nicht verbrannten, berieselten Kontrolltiere aufgeführt. (Normalzeit 14 Tage = 100 %).

Die im Anschluß an die RINGER-Serie ausgeführten Elektrolyt-Untersuchungen bei verbrannten berieselten, unverbrannten berieselten und unverbrannten nicht berieselten Tieren zeigten keine eindeutigen und für die eingeschlagenen Therapieformen typischen Elektrolyt-Verschiebungen. Die prozentualen Mittelwertabweichungen von den Normalwerten bei den nicht verbrannten und nicht berieselten Tieren - Natrium und Chlorid betreffend - sind zum Beispiel größer als die Kalziumabweichung verbrannter und berieselter Tiere. Allerdings liegt gerade der durchschnittliche Trinkwasserverbrauch der mit RINGER-Lösung berieselten verbrannten und

unverbrannten Tiere deutlich höher als der mit Aristamid-Gel behandelten Versuchsserie (s. Abb. 18)

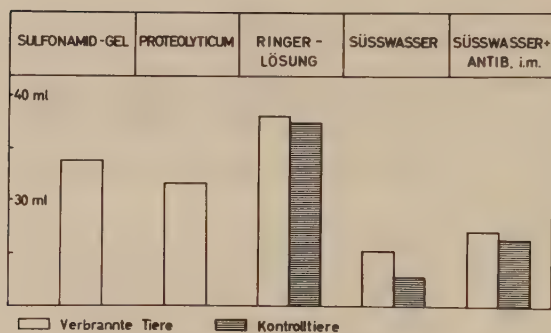


Abb. 18 : Durchschnittlicher Tagestrinkwasserverbrauch der einzelnen Versuchsserien.

Die deutliche Abweichung der Hydrotherapie-Serien von den mit einem Sulfonamid-Gel und einem Proteolytikum behandelten Gruppen im Bezug auf den Trinkwasserverbrauch ist mit dem starken Reinigungstrieb der Tiere zu erklären. Die berieselten Ratten konnten einen Teil ihres täglichen Trinkwasserbedarfs durch Ablecken ihres feuchten Felles decken, womit sich die relativ niedrigen Werte der mit Leitungswasser beregneten Ratten und die relativ hohen Werte der mit RINGER-Lösung berieselten Tiere erklären. Da diese Ratten offensichtlich auch das im Fell inkrustierte Salz mit aufnahmen, übersteigt deren durch-

schnittlicher Trinkwasserwert mit 4,3 ml = 12,7 %
den der Aristamid-Gel-Gruppe, obwohl keine eindeutigen
Serum-Elektrolyt-Veränderungen festgestellt werden
konnten.

Als Todesursache für den Exitus nach Proteolytikum-
Therapie und nach Dauerberieselung wäre noch eine
Tetanuserkrankung zu diskutieren. Die auf S.33
beschriebenen Beobachtungen über die ataktischen Be-
wegungen mit einem angedeuteten Opisthotonus und mit
"Robbenstellung der nach hinten ausgestreckten Beine"
(REPLOH u.a.) wies auf den Verdacht einer Tetanuser-
krankung hin, zumal eine Auskeimung der Erreger durch
nekrotisches Gewebe und durch assoziierte eitrige In-
fektionen gefördert wird (JAWETZ u.a.). Diese Beobach-
tungen wurden sowohl bei den mit Proteolytikum (mit
und ohne Penicillin) als auch bei allen berieselten
verbrannten und nicht verbrannten Versuchstieren ge-
macht, jedoch nicht bei der mit einem sulfonamidhaltigen
Gel behandelten Gruppe. In den von KUSCHINSKY und
HELLNER veröffentlichten Arbeiten wird jedoch ausdrück-
lich eine Penicillin-Empfindlichkeit und eine Resistenz
der Tetanuserreger gegenüber Sulfonamiden betont.
Diese Tatsachen und die Beobachtungen des gleichen
Erscheinungsbildes verendender Ratten bei der nicht
verbrannten aber berieselten Kontrollgruppe, die mit
den verbrannten Tieren nicht in Berührung gekommen ist,
sprechen gegen eine Tetanuserkrankung als Todesursache.

Die in Abb. 19 graphisch dargestellten Größenveränderungen
des ursprünglich 31 cm^2 messenden Verbrennungsdefektes

(= 100 %) veranschaulicht die Wirksamkeiten der verschiedenen Therapieformen. Die Aufzeichnung über die Defektveränderung unter alternierender Dauerberieselung wurde von GÖCKEL zur Verfügung gestellt.

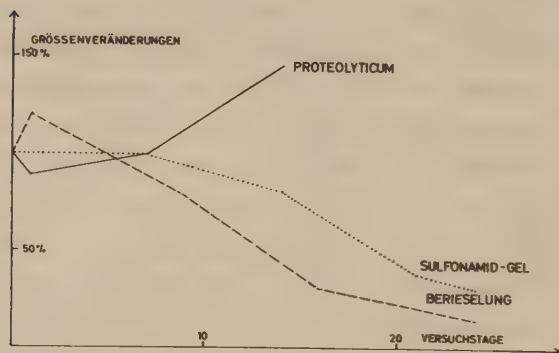


Abb. 19 : Größenveränderungen der ursprünglich 31 cm^2 (= 100 %) messenden 3.gradigen Verbrennungen bei mit einem Sulfonamid-Gel, mit einem Proteolytikum und mit einer vierstündlichen Intervall-Beregnung behandelten Versuchsserien.

Unter der Sulfonamid-Gel-Therapie kommt es etwa vom 14. Tage an - dem Zeitpunkt der ersten Nekrosenablösung - zu einer fast linearen Verkleinerung des gesetzten Defektes. Erst nach Abstoßung der der Wundverkleinerung im Wege stehenden, sperrigen Nekrosenplatte wird eine deutliche Schrumpfung der Brandwunden offenbar.

Eine noch raschere Schrumpfungstendenz zeigt der Verbrennungsdefekt der berieselten Tiere. Die bis zum 2. Tage zu beobachtende Defektvergrößerung ist möglicher-

weise durch das Aufweichen des während der Verbrennung geschrumpften Hautareals bedingt.

Unter der proteolytischen Therapie kommt es in den ersten Tagen wahrscheinlich durch Abauung der oberen Nekroseschichten zu einer dadurch bedingten Elastizität der anfangs sperrigen Nekrosenplatte. Bei weiterer fermentativer Durchsetzung der tieferen Schichten und der allmählichen Abauung des Fibrinfasernetzes kommt es jedoch unter gleichzeitigem Zug der elastischen, nicht geschädigten, kontraktile Elemente der Bauchhaut zu einer fast progredienten und schließlich letal wirkenden Wunddehiszenz.

Aus dem Vorgesagten lassen sich hinsichtlich einer den augenblicklichen Kenntnissen entsprechenden optimalen Behandlung bei Verbrennungen drei Untergruppen herauskristallisieren:

In Übereinstimmung mit HERRMANN, KOCH, MUSSGUG, REHN, und REHN u.a. stehen für geringfügige, oberflächliche Verbrennungen die sulfonamidhaltigen Gele zur Verfügung, da hier die Komplikationsrate seitens der wenig hinderlichen Nekrosen gering erscheint. Die lokale Infektionsprophylaxe durch die Sulfonamid-Komponente im Gel wird als ausreichend angesehen. Bei solchen Hautdefekten besteht wohl in den seltensten Fällen eine Indikation zur Transplantation, sodaß der behandelnde Kliniker von einer differenzierteren Behandlungsform absehen kann.

Grundsätzlich anders sollten tiefer reichende Nekrosen behandelt werden; hier erscheint eine Beschleunigung der Nekrosenbeseitigung zur Verhinderung lokaler und allgemeiner Komplikationen sinnvoll. Läßt der Zustand des Patienten eine fermentative Nekrolyse unter anti-biotischem Schutz zu, so sollte dieser gegenüber der zusätzlich schädigenden, rein chirurgischen Nekrosektomie der Vorrang eingeräumt werden. Freilich erscheint es ratsam, nur bis zum Abschluß der Nekrolyse proteolytisch zu behandeln, da in der nachfolgenden Therapiephase Proteolytika das kontraktile wirksame Fibrin abbauen könnten, was je nach Lokalisation des thermischen Defektes unter Umständen zu einer Beeinträchtigung des weiteren Heilverlaufes führen könnte. Im Zeitraum der Nekrolyse könnten zudem ausreichende Maßnahmen zur Stabilisierung des möglicherweise alterierten Kreislaufes des Patienten getroffen werden, sodaß im Anschluß an die Nekrosenbeseitigung möglichst frühzeitig transplantiert werden könnte.

Die von GÖCKEL eingeführte Intervall-Beregnung unter Zusatz wasserlöslicher Antibiotika zeigt sowohl an Ratten als auch ganz besonders an Zwergschweinen so gute Erfolge, daß sie bei ausgedehnten Verbrennungen im Wechsel mit sulfonamidhaltigen Gelen und Proteolytika als optimal angesehen werden muß. Im Hinblick auf eine rasche, komplikationsarme und schonende Vorbereitung zur Transplantation ist die Intervall-Beregnung das beherrschende Therapie-Element, wobei im

berechnungsfreien Zwischenraum einerseits die mittlerweile gesäuberten Defektbezirke zusätzlich mit Sulfonamid-Gel bedeckt werden können, andererseits noch festhaftende und tiefere Nekrosenpartien streng lokal proteolytisch abgedaut werden können (ULBRICH u.a.). Einer Intervall-Beregnung mit RINGER-Lösung sollte gegenüber einer elektrolytfreien Berieselung der Vorzug gegeben werden, da sie den im Wundgebiet offen daliegenden, gesunden Zellen durch Schaffung eines physiologischen Elektrolyt-Milieus eine gute Voraussetzung zu rascherem, komplikationsfreiem Heilverlauf gibt (HAGERTY).

D. Z u s a m m e n f a s s u n g .
=====

ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der Vielfalt der lokalen und allgemeinen Behandlungsmöglichkeiten von Verbrennungen wurde im Tierexperiment nach Setzung standartisierter, 10 % der Körperoberfläche betreffender, III.-gradiger Verbrennungen bei gleichgewichtigen Ratten die therapeutische Wirksamkeit eines sulfonamidhaltigen Gels, eines Proteolytikums in Salbenform und der Dauerberieselung mit körperwarmer Flüssigkeit unterschiedlicher Zusammensetzung bezüglich der Überlebenszeit der Tiere und der lokalen Defektveränderungen verglichen. Zur Standardisierung der Überlebenszeit betrug eine Versuchsdauer von 14 Tagen 100 %.

Es ergab sich bei der mit einem Sulfonamid-Gel behandelten Versuchsserie (15 Tiere) eine Überlebenszeit von 100 %. Auch nach dem Untersuchungszeitraum von 14 Tagen verstarb keines dieser Tiere, die täglich mit Sulfonamid-Gel bestrichen wurden. Nach durchschnittlich 35 Tagen war der Verbrennungsdefekt abgeheilt.

Bei der mit einem Proteolytikum (16 Tiere) therapierten Versuchsgruppe ohne antibiotische Infektionsprophylaxe betrug die Überlebenszeit 8,25 Tage. Durch tägliche i.m.-Injektion von 200 000 IE Penicillin stieg die durchschnittliche Überlebenszeit um 5,4 %. Eine Defektverkleinerung war während des Überlebenszeitraumes nicht zu beobachten. Es kam allerdings zu einer

durchschnittlich 8,5 % der Körperoberfläche betragenden Wunddehiszenz um den 7. Tag nach der Verbrennung und zu einer entsprechenden Wundinfektion, woran alle Tiere schließlich ad exitum kamen.

Zur Dauerberieselung von verbrannten Laborratten (36 Tiere) wurde eine spezielle Anlage konstruiert, in der die Ratten einer kontinuierlichen Ganzkörperberieselung unterzogen wurden. Eine selektive Beregnung des Verbrennungsdefektes allein ist bei Ratten nicht möglich. Folglich mußte die mit schweren Nachteilen für die Laborratten belastete Ganzkörperberieselung in Kauf genommen werden. In dieser Versuchsgruppe ging das letzte Tier am 8. Tag während der Beregnung ein, wobei es gleichgültig war, ob die Tiere verbrannt oder nicht verbrannt (18 Tiere) waren, mit einer Elektrolyt-Lösung oder mit Leitungswasser berieselt wurden bzw. mit oder ohne antibiotischer Infektionsprophylaxe versehen waren. Im einzelnen betrug die durchschnittliche Überlebenszeit der mit RINGER-Lösung berieselten Versuchsgruppe 3,83 Tage, die der mit Leitungswasser beregneten ohne antibiotische Infektionsprophylaxe 3,17 Tage und die der mit Leitungswasser unter Antibiotikagaben 3,5 Tage. Die Todesursache für die ganzkörper-dauerberieselten Tiere ist in einer Stress-Reaktion und hieraus resultierender Herzmuskelnekrose zu suchen, wie zwischenzeitlich in einer weiterführenden Arbeit bestätigt wurde. Histologisch gesicherte Peribronchitiden und beginnende Herdpneumonien können die Lebenserwartungen zusätzlich weiter

reduziert haben.

Wesentliche Elektrolytverschiebungen wurden nicht gefunden. Die durchschnittlichen Trinkwasserwerte sämtlicher Versuchsserien zeigten außer einer Erhöhung von 12,7 % bei der mit Elektrolytlösung be-
regneten Gruppe gegenüber der mit einem Sulfonamid-
Gel bestrichenen Serie keine nennenswerten Unterschiede.

Die wegen der hohen Mortalitätsquote wenig erfolgreiche Anwendbarkeit der Ganzkörperdauerberieselung zur Therapie verbrannter Ratten als Teilergebnis dieser Arbeit ist insofern als relativ zu betrachten, weil sich bei einer inzwischen weitergeführten Arbeit die Intervallberieselung in Kombination mit Fibrinolytika und oberflächlich abdeckenden Gelen als eine der isolierten Sulfonamid-Gel-Behandlung überlegene Therapieform erwiesen hat.

E. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s .

LITERATUR-VERZEICHNIS

- AHNEFELD, F.W.: Ist die Ablehnung der Tannintherapie bei Verbrennungen berechtigt?
12, 63 Mschr.Unfallheilk. 57, 207-215 (1954)
- ALLGÖWER, M.: Neuere Gesichtspunkte in der Behandlung des Frischverbrannten.
56 Helvet.chir.Acta 19, 38-386 (1952)
- ALLGÖWER, M., A. PLETSCHER, J. SIEGRIST u. A. WALSER: Die Behandlung der Verbrennungen.
2 , 2 Erfahrungen in den Jahren 1952-1955.
Dtsch.med.Wschr. 1956, 462-464 und 467-470
- ALLGÖWER, M.: Lokale Anwendung von Fermenten bei tiefgehenden Gewebnekrosen.
5, 59 Dtsch.med.Wschr. 85, 672-674 und 677-681 (1960)
- ALLGÖWER, M.: Schock, in Lehrb.f.Chir. (H.HELLNER, R. NISSEN K.VOSS-SCHULTE)
1 Verl.G.Thieme, Stuttgart, 3. Aufl., 112 (1962)
- ALTEMEIER, W., R. COITH, W. CULBERTSON and A. TYTELL: Enzymatic debridement of burns.
61 Ann.Surg. 134, 581-587 (1951)
- ARTURSON, G.: Pathophysiological aspects of the burn syndrome with special reference to liver injury and alterations of capillary permeability.
12, 60 Acta chir.scand.Suppl. 274, 1-135 (1961)
- ARTZ, C.P. and B.E. GREEN: Essentials of burn therapy.
60 Surg.Clin.N.Amer. 38, 1461-1474 (1958)
- ARTZ, C.P. and H.S. SOROFF: Modern concepts in the treatment of burns.
60 J.Amer.Med.Ass. 159, 411-417 (1956)
- BAILEY, B.N.: Observations on the validity of surface area calculations of rats in the laboratory.
8, 5, 62 Texas Reports on Biology and Medicine, 20, 12-19 (1962)
- BAILEY B.N., S.R. LEWIS, T.G. BLOCKER jr.: Standardization of experimental burns in the laboratory rat.
56 Texas Reports on Biology and Medicine 20, 20-29 (1962)

- BARNES, A.B.: Mortality of burns at the Massachusetts General Hospital 1939-1954.
55 Ann.Surg. 145, 210-222 (1957)
- BARTLETT, L.C.: A systematic plan for the early treatment of civilian burns.
6, 64 J. Internat. Coll. Surg. 20, 474-480 (1953)
- BATCHELOR, A.R.D.: The resuscitation of burned children.
56, 2 Arch. Dis. Childh. 32, 502-504 (1957)
- BEAU, A., L. LESURE et J. PREVOT: Le traitement des
5 brulures de l'enfant.
Ann. Chir. (Paris) 12, 1149-1158 (1958)
- BENEDICT, F.G.: Die Oberflächenbestimmung verschiedener
8 Tiergattungen.
Ergeb. Physiol. 36, 300 (1934)
- BENTHIEN, C.: Klinische Erfahrungen bei der Anwendung
3, 59 neuer Mittel zur örtlichen Behandlung
von Verbrennungen.
Med. Klin. 1951, 576-577
- BERCHTOLD, R.: Zur Frühbehandlung einer schweren Ver-
56 brennung.
Z. Unfallmed. Berufskr. 54, 99-100
(1961)
- BERGONZELLI, V. e A. FONTANA: Nostre esperienze sul
60 trattamento locale degli ustionati.
Minerva chir. (Torino) 14, 1535-1542
(1959)
- BROMBERG, B.E., B.C. SONG, R.H. WALDEN: Dauerberieselung
6, 7, 65 mit Wasser bei Verätzungen.
Vortrag State University, New York,
zit. n. Kade Kurier 1, 2 (1965)
- BÜRKLE de la CAMP, H.: Die Verbrennungskrankheit.
65 Hefte Unfallheilkunde 71, 20-38 (1962).
- BÜRKLE de la CAMP, H.: Betrachtung zur örtlichen Behandlung
7, 64, 65, 5, 61 der Verbrennungsschäden.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 311, 3
(1965)
- CABANIE, H. et J.P. CALAWEL: Traitement local des brulures.
59 Vie. méd. 37, 1205-1212 (1956)
- COLEBROOK, L.: Outstanding problems in the treatment
2, 60 of burns.
Lancet 2, 273-278 (1951)

- COLSON, P.: Traitment actuel des grands brulés
6, 64 Rev.Prat (Paris) 12, 3598-3617 (1962)
- COLSON, P., P. STAGNARA, K. HOUOT et J. LECLERCQ:
6, 64 Arrêt de cicatrisation. Echec des greffes. Phase critique dans le traitement des grands brulés.
Lyon Chir. 53, 12-21 (1957)
- EVANS, E.I., O.J. PURNELL, P.W. ROBINETT, A. BATCHELOR and M. MARTIN:
56, 2 Fluid and electrolyte requirements in severe burns.
Ann.Surg. 135, 804-817 (1952)
- FARMER, A.W., W.R. FRANKS, D.M. YOUNG, M. MAXMEN and L.R. CHASMAR:
60 Effect of early excision of experimental burns.
Brit.J.Plast.Surg. 7, 289-302 (1955)
- FEYE, H.: Erfahrungen mit der enzymatischen Wundbehandlung in der Chirurgie.
5, 62 Med.Kl. 56, 1838 (1961)
- FISCHER, S. und P. THIELMANN: Enzymatische Brandwundenbehandlung.
5, 62 Chir.Prax. 7, 173-177 (1963)
- FRANK, G.: Primary and "accelerated" early plastic surgery of burns.
7, 64, 60 Plast. reconstr.Surg. 23, 313-330 (1959)
- FRANKE, D. und H. KOCH: Behandlungsergebnisse kindlicher
2 Verbrennungen nach fast ausschließlicher peroraler Flüssigkeitszufuhr über die Magensonde.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 308, 55 (1964)
- FRIEDRICH, H.: Tabellenbuch für Metallgewerbe
10 (Ausgabe A) Dümmer-Verlag, Bonn (1965)
- GEISTHÖVEL, W.: Über schwere ausgedehnte Verbrennungen.
61 Münch.med.Wschr. 1956, 593-597
- GEROW, F.: referiert in D.Ä. 38, 1994 (1965)
6, 65
- GLASS, W.: Die Behandlung örtlicher Verbrennungen mit Supracid-Gel.
58 Zbl. Chir. 85, 2279-2284 (1960)
- GOCKEL, W.: Unveröffentlichte Dissertation (1967)
57, 65, 66, 68, 72, 74, 78

- GOSSET, J. et P. DAUTRY: L'examen et les premiers soins
6, 64 d'un grand brûlé.
Rev.Prat. (Paris) 12, 3585-3597 (1962)
- GREUER, W.: Zur Pathophysiologie und Therapie
5, 61 der Verbrennungskrankheit.
Bruns Beitr. klin.Chir. 198, 257-283
(1959)
- HAGERTY, R.F. et al. Behandlung von Verbrennungen mit
75 Salzbädern.
Vortrag Med.Coll. South Carolina
zit.n. Kade Kurier 3, 5 (1966)
- HAYNES jr., B.W.: Dextran therapy in severe burns.
56 Amer.J.Surg. 99, 684-689 (1960)
- HELLNER, H., R. NISSEN, K. VOSSSCHULTE: Lehrbuch der
71 Chirurgie.
Thieme-Verlag, 69 (1962)
- HERRMANN, W. und W. LANG: Neue Gesichtspunkte bei der
73, 3, 59 Behandlung von Verbrennungen und
Alltagsverletzungen mit Aristamid-Gel.
Ther.Gegenw. 94, 208-210 (1955)
- HEYMANN, J.: Zum heutigen Stand der Behandlung
61 von Verbrennungen.
Bruns Beitr.klin.Chir. 184, 451-459
(1952)
- HILL, A.V. and A.M. Hill: zitiert in BENEDICT, F.G.:
8 Die Oberflächenbestimmung verschiede-
ner Tiergattungen.
Ergeb.Physiol. 36, 300 (1934)
- HOCHLEITNER, H. und J. KONRAD: Die Verbrennungsbehandlung
58 an der Innsbrucker Hautklinik in den
letzten 10 Jahren.
Wien.klin.Wschr. 73, 110-113 (1961)
- HOFFMANN, J.: Abriß der Laboratoriumstierkunde.
43 VEB Fischer, Jena (1961)
- HUESTON, J.T.: The value of exposure in local burn
61 therapy.
Austral.a.New Zealand J.Surg. 23,
63-69 (1953)
- JACKSON, G.D.: The diagnosis of the depth of burning.
57, 2 Brit.J.Surg. 40, 588-596 (1953)
- JAMES III, G.W., O.J. PURNELL, E.I. EVANS, V. WILKERSON
and A. ANDERSON: The anemia of thermal injury.
12, 63 II. Studies of liver function.
J.Clin.Invest. 30, 191-199 (1951)

- JAWETZ, E., J.L. MELNICK, E.A. ADELBURG: Medizinische
71 Mikrobiologie.
Springer, Berlin, Göttingen, Heidel-
berg, 213-216 (1963)
- JIRZIK, H.: Weitere Erfahrungen mit der Gel-Behand-
3, 59 lung bei Brandwunden.
Med.Klin. 1953, 339-341
- KLUGE, W.: Zur modernen Behandlung der Verbren-
55 nungskrankheit bei Kindern im
Kreiskrankenhaus.
Zbl.Chir. 86, 2489-2494 (1961)
- KOCH, H.: Die parenterale Ernährung.
2 Therapiewoche 13/14, 606 (1963)
- KOCH, H.: Current aspects an the therapy of burns
6, 64, 2 in children.
Vortrag XI. International Congress of
Pediatrics, Tokyo (7.-13.Nov. 1965)
- KOCH, H.: Experimentelle Untersuchungen über den
73, 3, 5, 59, 62 Therapieeffekt von Dauerberieselung,
enzymatischer Abdaung und Gelbehandlung
bei drittgradiger Verbrennung an der
Ratte.
Langenbecks Arch.klin.Chir. 313, 746
(1965)
- KOCH, H.: Welche Möglichkeiten hat der praktische
58, 73, 2 Arzt zur Therapie Verbrennungsver-
letzter im Falle einer Massenkata-
strophe?
Hippokrates 1 (1965)
- KOPP Therapie der Gefäßabdichtung bei Ver-
2 brennungen. Vortrag Journees Internatio-
nales de Medicine des grands brules,
Metz (28. - 29.5.1964)
- KOSLOWSKI, L.: Vorurteile und Fehler bei der Beur-
5, 61 teilung und Behandlung von Verbrennungen.
Langenbecks Arch. u. Dtsch.Z.Chir.
282, 113-116 und 140-146 (1955)
- KOSLOWSKI, L. und A. GREGL: Verbrühungen und Verbrennungen
5, 61 1945 - 1956. Erfahrungsbericht unter
besonderer Berücksichtigung der enzyna-
tischen Nekrolyse.
Chirurg. 28, 538-541 (1957)
- KOSLOWSKI, L. und W. MARTENS: Verbrennungsbehandlung in
55 Göttingen 1912-1952.
Mschr.Unfallheilk. 57, 244-249 (1954)

- KRAWIETZ, W.:
6, 64, 3, 59 Über die Behandlung einer schweren
Schwefelsäureverätzung der Haut.
Mat.Med.Nordmark VI, 4 (1954)
- KUSCHINSKY, G.:
71 Taschenbuch der modernen Arzneibe-
handlung.
Thieme-Verlag Stuttgart (1963)
- LEE, M.O.:
8 zitiert in BENEDICT, F.G.: Die Ober-
flächenbestimmung verschiedener
Tiergattungen.
Ergeb.Physiol. 36, 300 (1934)
- LORTHIOIR jr., J.:
57, 60 Traitement local et général des
brulures. Note préliminaire.
Acta chir.belg. 57, 659-698 (1958)
- LORTHIOIR jr. J.:
57, 60 Die Abschleifmethode (Übersetzung).
Vortrag Journées Internationales
de Medicine des grands brules,
Metz (28. - 29.5. 1964)
- MANN, J.:
3, 59 Verfahren zur lokalen Behandlung von
Verbrennungen.
Aristamid 5a, 14-17 (1955)
- MARKLEY, K., M. BOCANEGRA, A. BAZAN, R. TEMPLE, M. CHIAPPORI
G. MORALES and A. CARRION : Clinical evaluation of saline
58 solution therapy in burn shock.
II. Comparison of plasma therapy with
saline solution therapy.
J.Amer.med.Ass. 170, 1633-1640 (1959)
- MATTHEWS, D.N.:
56 Burns
Ann.Roy.Coll.Surg. 10, 114-128 (1952)
- MENEGAUX, G.:et P. DETRIE: Traitement local des brulures
61 par une trypsine cristallisée.
Presse méd. 1955, 1356-1357 (1955)
- MITTENECKER, E.:
21 Planung und statistische Auswertung
von Experimenten.
Verlag F. Deuticke, Wien (1963)
- MOYER, C.A.:
6, 65 Behandlung von Brandverletzungen.
Kade Kurier 5, 4 (1965)
- MÜLLER, M.:
61 Die Lokalbehandlung der Verbrennungs-
krankheit.
Dermat.Wschr. 130, 274-277 (1954)
- MUSSGUG, G.:
73, 3, 59 Lokale Sulfonamidbehandlung von Ober-
flächenwunden.
Ärztl.Praxis X/46, 1108-1109 (1958)
- NORDEN, G. and T. STENBERG: Studies of the liver function
12, 63 in experimental burns. II. Morphological
studies of the liver in rabbits after
standardized burns.
Acta chir.scand. 123, 171-178 (1962)

- OFEIGSON, O.J.: Observations and experiments on the immediate cold-water treatment for burns and scalds.
7, 64 Brit.J.plast.Surg. 12, 104-119 (1959)
- PHILLIPS, A.W. and O. COPE: Burn therapy: I. Concealed progress due to a shifting battlefront.
55 Ann.Surg. 152, 767-776 (1960)
- PROYARD, G.: Sur la thérapeutique des brûlures.
61 Acta chir. belg. 51, 338-352 (1952)
- REHN, J.: Behandlung der Verbrennungen.
73 Therapiewoche 9, 381-383 (1959)
- REHN, J. und M.J. WHITELOW: Die lokale Behandlung von leichten Verbrennungen mit Cortison-Salbe.
73, 3, 59 Die Medizinische 1953, 388-389 (1953)
- REISS, E., J.A. STIRMANN, C.P. ARTZ, J.H. DAVIS and W.H. AMSPRACHER: Fluid and electrolyte balance in burns.
2 J. Amer.Med.Ass. 152, 1309-1313 (1953)
- REPLOH, H., H.J.Otto: Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie und Infektionskrankheiten.
71 Verlag G. Fischer, Stuttgart (1961)
- RUBNER, M.: zitiert in BENEDICT, F.G.: Die Oberflächenbestimmung verschiedener Tiergattungen.
8 Ergeb. Physiol. 36, 300 (1934)
- SCHMITT, W. und S. ORTEL: Zur Behandlung von Verbrennungen bei Säuglingen und Kleinkindern.
61 Teil II: Zur Lokalbehandlung der Verbrennungswunden.
Ärztl.Wschr. 1956, 677-682 (1956)
- SCHRÖDER, H. und K. HUTSCHENREUTER: Erfahrungen mit Andantol-Gele bei der lokalen Therapie von oberflächlichen Verbrennungen.
3, 59 Med.Welt 35 (1961)
- SCHÜTZ, E.: Physiologie. Kurzgefaßtes Lehrbuch für Studierende.
39 Verlag Urban & Schwarzenberg, München u. Berlin (1961)
- SELYE, H.: Montreal/Can. Calciphylaxie und Thrombose als pluricausale Erkrankung.
66 Vortrag Med.Ges. Marburg 16.5.1966
- SEVITT, S.: Local blood-flow changes in experimental burns.
56, 2 J. of Path. 61, 427-442 (1949)

- SEVITT, S.: Eosinophil and other leucocyte changes
57 in burned patients. With special
reference to adrenocortical activity.
Brit.Med.J. 4713, 976-983 (1951)
- SEVITT, S.: Adrenocortical function in burned
57 patients. With special reference
to ACTH and adrenaline tests.
Brit.Med.J. 4861, 541-546 (1954)
- SIEBER, E.: Die Verbrennungskrankheit im Kindes-
58 alter.
Z.ärztl.Fortbild. 53, 287-294 (1959)
- SMITH, R.S.: Surgical management of the severely
60 burned child.
J.Amer.Med.Ass. 164, 511-516 (1957)
- STENBERG, Th.: Studies of the liver function in
58 experimental burns. I.A. standardized
back burn procedure for the rabbit
and observation an blood volume and
some blood components after a 10 per
cent burn.
Acta chir.scand. 123, 159-170 (1962)
- STEPHENSON jr., S.E. and C.R. JOHNSTON: Hydrotherapie in the
6, 64 treatment of moderate to severe burns.
Sth. med.J. 56, 346-350 (1963)
- STEPPERT, A.: Die Behandlung schwerer Verbrennungen.
59 Wien.med.Wschr. 1955, 465-467 (1955)
- STUCKE, K.: Zur Pankreas-Ferment-Behandlung von
61 Verbrennungen.
Hefte Unfallheilk. 47, 55-58 u. 65-72
(1954)
- STUCKE, K.: Zur Pankreasfermentbehandlung schwerer
61 Verbrennungen.
Chirurg. 25, 289-294 (1954)
- TAPPEINER, J. und W. WITTELS : Zur Prognose schwerer Ver-
55 brennungen. Ein Vergleich der Mortali-
tät in den Jahren 1940 bis 1944 und
1950 bis 1954.
Wine.klin.Wschr. 1956, 412-415 (1956)
- ULBRICH, P. und J. ULBRICH: Ein Beitrag zur enzymatischen
5, 6, 65, 75, Wundbehandlung unter besonderer
61, 62 Berücksichtigung des Fibrolan.
Chirurg. 33, 289-292 (1962)

- VOIGT, G.E.:
12, 63 Über die Giftwirkung des Tannins.
Zugleich eine Erwiderung auf die
Arbeit von T. BECKER: Zur Frage der
Tanninbehandlung in der Chirurgie
(Z.ärztliche Fortbild. 1951, H.9/10, 246)
Z.ärztl.Fortbild. 45, 477-479 (1951)
- WERDER, E.:
12, 63 Die Tanninbehandlung bei der Verbren-
nungskrankheit.
Langenbecks Arch. u. Dtsch.Z.Chir.
282, 122-124 u. 140-146 (1955)
- WHALEN, W.P.:
60 Skin grafting in burns.
Surg. Clin.N.Amer. 39, 421-434 (1959)
- WIGHT, A., J.W. RAKER, W.R. MERRINGTON and O. COPE:
57 The ebb and flood of the eosinophils
in the burned patient and their use
in the clinical management.
Ann.Surg. 137, 175-183 (1953)
- ZIFFREN, S.E.:
5, 61, 61 Neuere Auffassungen in der Behandlung
von Verbrennungen.
Wien,klin.Wschr. 1953, 205-209 (1953)

An dieser Stelle möchte ich dem Direktor der Chirurgischen Universitätsklinik Marburg a.d.Lahn, Herrn Prof. Dr. med. M. SCHWAIGER, recht herzlich danken, der mir für die Ausführung dieser Dissertation die Arbeit an seiner Klinik ermöglichte.

Ganz besonderer Dank gilt meinem Doktor-Vater, Herrn Dozenten Dr.med. V. SCHLOSSER und Herrn Dr.med. H. KOCH für die freundliche Unterstützung während der Ausarbeitung meiner Dissertation

Desweiteren schulde ich Dank der Firma R. KAPHINGST G.m.b.H. Marburg a.d.Lahn und ihrem Leiter, Herrn SUNTHEIM, für die ausgezeichnete technische Unterstützung im Rahmen dieser Dissertation und für die zeitweise Überlassung der firmeneigenen Arbeitsräume.

LEBENS LAUF

Am 20.11.1938 wurde ich - Helmut, Gustav-Adolf, Wilhelm Geldmacher - als Sohn des damaligen Regierungsbaurates Gustav Geldmacher und dessen Ehefrau Erna, geb. Kratz, in Duisburg geboren. Während des Krieges zogen meine Mutter und ich nach Bad Wildungen, dort besuchte ich vom Herbst 1944 bis Ostern 1949 die Volksschule und ein Jahr das dortige Realgymnasium. Durch Versetzungen meines Vaters bedingt besuchte ich weiterhin die Oberschulen in Osnabrück, Bückeburg und Hannover. Dort bestand ich am 20.2.1959 das Abitur des mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweiges der Tellkampfschule. In Marburg/L wurde ich Anfang des SS. 1959 immatrikuliert; mit Beginn des SS. 1961 war ich für 4 Semester an der Friedrich-Wilhelm Universität in Münster immatrikuliert, dort bestand ich am 25.4.1962 (WS.1961/62) die ärztliche Vorprüfung. Von Beginn des dritten klinischen Semesters (SS. 1963) bis zu meinem Staatsexamen am 21.9.1965 war ich abermals in Marburg immatrikuliert.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

in Marburg/L: BECKMANN, BEHREND, BERENDES, BRAUN-FALCO, BÜCHER, CLEVE, DEICHER, DIMROTH, DÖLLE, EXNER, GEDIGK, HAMM, HARTMANN, F., HARTMANN, H., HENSEL, HEUSER, HORNUNG, HUBER, JACOB, KESSLER, KNAUFF, KRÖNKE, LANG, LINNEWEH, LÖHR, G.W., LÜBBERS, MAHR, MARTINI, MARX, MAURATH, de MESNIL de ROCHEMONT, NEUBAUER, NIESSING, OEHME, OEHMIG, OKSCHE, PETRY, RODECK, ROHEN, SALFELD, SAUER, SCHLEYER, SCHMID, SCHMIDT, F.W., SCHÜLMERICH, SCHWAIGER, SEIDEL, SIEGERT, SIESS, STREICHER, STRAUB, VOGELL, VOGT, WALCHER, WENDT, WÜRTERLE.

in Münster: BECHER, BENDER, BORNMANN, BRETTSCHEIDER, CAPERS, DELIUS, DÖRDELMANN, EICHNER, vor dem ESCHÉ, GIESE, HAUSS, HOELTZENBEIN, KLOSTERKÖTTER, KNOCHE, KOCH, A KÜMMEL, LEHNARTZ, LERCHE, LOESER, MENGES, MENNE, MUTH, OTTO, PIEPER, PONSOLD, RAUEN, REPLOH, SCHMIDT, C.G., SCHÜTZ, SEIFERT, SIEDENTOPF, SUNDER-PLESSMANN, TIWISINA, WITZLEB, ZÖRKENDÖRFER.



